

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**CONTROVERSIAS VINCULADAS AL USO DE TERAPIA DE
REEMPLAZO HORMONAL Y SU IMPACTO EN LA
POBLACIÓN FEMENINA EN ETAPA POSTMENOPAÚSICA**

MERIAN QUINTANILLA MONTERO

DRA. TATIANA QUESADA GONZÁLEZ

ARANJUEZ, SAN JOSÉ, COSTA RICA

MARZO, 2021

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	4
Planteamiento del problema	4
Objetivos	7
Objetivo General	7
Objetivos Específicos.....	7
Justificación.....	8
Antecedentes	10
Historia	10
Antecedentes internacionales	11
Antecedentes nacionales.....	20
Proyecciones.....	22
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	23
Aspectos anatómicos del aparato reproductor femenino.....	23
Aspectos fisiológicos del aparato reproductor femenino	25
Menopausia	36
Fisiología de la menopausia	36
Cambios en el organismo vinculados a la menopausia	37
Terapia de reemplazo hormonal	51
Indicaciones de la terapia de reemplazo hormonal.....	53
Contraindicaciones de la terapia de reemplazo hormonal	54
Farmacología de los compuestos utilizados en la terapia de reemplazo hormonal	55
Efectos positivos y negativos de la terapia de reemplazo hormonal	58
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	67
Enfoque de la investigación	67
Diseño de la investigación.....	67
Criterios de inclusión y exclusión	68
Proceso de recolección y análisis de datos	68
Fuentes de información	69
Operacionalización de variables.....	73
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y RESULTADOS	76
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	123

REFERENCIAS 128

ANEXOS 136

Anexo #1 136

Anexo #2 137

Anexo #3 138

Anexo #4 139

Anexo #5 140

Anexo #6 141

Anexo #7 142

Índice de tablas

Tabla 1: Núcleos hipotalámicos y su función.....	136
Tabla 2: Conexiones nerviosas aferentes del hipotálamo.....	137
Tabla 3: Conexiones nerviosas eferentes del hipotálamo.....	138
Tabla 4: Células secretoras de hormonas de la hipófisis anterior.....	139
Tabla 5: Escala de estadificación de STRAW.....	140
Tabla 6: Comparación de los efectos de estrógenos orales versus transdérmicos.....	141
Tabla 7: Dosis diaria de estrógenos.....	142

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La población adulta mayor, en la actualidad, se encuentra en aumento; a través de los años, es notable el cambio por el cual se encuentra pasando la pirámide poblacional, ya que, a diferencia de las décadas anteriores, en las cuales era más prominente el grupo en etapa de niñez, en la actualidad existe un incremento de la población adulta mayor aunado a una, cada vez menor, tasa de natalidad y mortalidad. De acuerdo con la nota descriptiva bajo el título “Envejecimiento y salud” del Centro de prensa de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2018), se estableció que: “Entre 2015 y 2050, el porcentaje de los habitantes del planeta mayores de 60 años casi se duplicará, pasando del 12% al 22%. Para 2020, el número de personas de 60 años o más será superior al de niños menores de cinco años” (obtenido de página web).

Lo anterior deja evidencia la elevada tasa de crecimiento que ha presentado la población adulta mayor alrededor del mundo y lo que se estima para las siguientes décadas; se puede entonces inferir que este cambio se debe principalmente al incremento en la esperanza de vida en comparación con años anteriores, lo que se puede traducir como una baja tasa de mortalidad asociado a una baja tasa de la natalidad. De acuerdo con el “Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud” elaborado por la OMS (2015), se encuentra que:

Dos factores clave influyen en el envejecimiento de la población. El primero es el aumento de la esperanza de vida: en promedio, las personas de todo el mundo ahora viven más tiempo. Aunque una pequeña parte de este aumento mundial se debe al mayor índice de supervivencia de las personas de edad avanzada, gran parte responde a un mayor índice de supervivencia a edades menores. (...). La segunda razón del envejecimiento de la población es la caída de las tasas de fecundidad. Probablemente esto se deba a que los padres han notado que sus hijos ahora tienen más probabilidades de sobrevivir que en el pasado, al mayor acceso a la anticoncepción y a los cambios en las normas de género (pp. 45-48).

En Costa Rica, la situación de los adultos mayores no se distancia mucho de la realidad a nivel mundial; basados en el censo más reciente en esa época (2011), el Instituto Nacional de Estadísticas

y Censos (INEC) y Centro Centroamericano de Población (CCP) de la Universidad de Costa Rica, actualizaron las proyecciones para el período 2012-2050, publicándose en la página web del INEC lo siguiente en el año 2015:

De acuerdo con las nuevas proyecciones de población al 30 de junio de 2013 en el país existirán 4 713 168 personas, de las cuales 2 380 850 serán hombres y 2 332 318 mujeres (...) Sin embargo, el segmento poblacional que más crecerá corresponderá a los adultos mayores. El tamaño de esta población se triplicará en los próximos 40 años, pasando de 316 mil personas en el 2012 a más de 1 millón en el 2050. Con este aumento la población adulta mayor sobrepasará a la de niñas y niños (0-14 años) después del 2040 (disponible en página web).

Aunque es claro que los datos proporcionados por el INEC se encuentran desactualizados para la fecha, no deja de evidenciar el cambio epidemiológico por el cual se encuentra pasando el país, que va acorde con la realidad mundial. La población envejece más que décadas pasadas.

Por lo tanto, al encontrarse este sector de la población en crecimiento, es necesario mejorar la calidad de atención, por parte de los servicios de salud, mediante la investigación de patologías consideradas propias del adulto mayor con más profundidad y medidas que puedan ser establecidas para su tratamiento, con el fin de controlarlas y proporcionar una mayor calidad de vida.

La menopausia, de acuerdo con la OMS y Stages of Reproductive Ageing Workshop (STRAW) Working Groups, se define como amenorrea por un período de 12 meses, que puede ser natural o inducido, ya sea mediante cirugía, quimioterapia o radioterapia; este momento crucial en la vida reproductiva de la mujer, toma lugar entre los 50-51 años de edad y es inevitable, ya que forma parte del envejecimiento normal de dicha población. Como todos los cambios asociados al envejecimiento, la menopausia podría ser considerada un factor de riesgo más para el desarrollo de fragilidad, ya que, la disminución de las reservas de estrógenos lleva a la aparición de patologías que comprometen la calidad de vida de las mujeres en etapas más avanzadas de la vida (Sassarini, J. y Lumsden, M., 2015; p. 551).

La terapia de reemplazo hormonal estrogénica se encuentra disponible y aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) desde 1920, la cual toma especial relevancia en 1960 y hasta inicios de 1990; mientras que la combinación con progestágenos se encuentra vigente para su uso

desde 1970. El estudio clínico más extenso, randomizado y controversial proviene de parte de la Women's Health Initiative (WHI) que provocó que cayera en desuso por varios años (Cagnacci, A. y Venier, M., 2019; pp. 1-2).

A pesar de la mala reputación luego de la publicación del WHI y que no se indica de forma rutinaria como parte del manejo de la menopausia, se encuentra actualmente comprobado, mediante diversos estudios clínicos publicados en épocas recientes, que la terapia de reemplazo hormonal sustitutiva presenta un efecto beneficioso en cualquier parte del organismo que contenga receptores estrogénicos; a pesar de que este efecto se vea influenciado por diversos factores propios de cada mujer (como la edad, índice de masa corporal, dieta, actividad física, entre otras) se puede afirmar que la terapia de reemplazo hormonal podría constituir un método de prevención o de retraso de patologías, las cuales pueden provocar disminución de la calidad de vida en etapas avanzadas de la vida (Cagnacci, A. y Venier, M., 2019; pp. 1-2).

La presente tesis busca responder y aportar información entorno a la siguiente pregunta: ¿Qué tan efectiva es la terapia de reemplazo hormonal para mejorar la calidad de vida de las mujeres en etapa postmenopáusica?

Objetivos

Objetivo General

1. Analizar los principales efectos a corto y largo plazo de la administración de la terapia de reemplazo hormonal en población postmenopáusica y su influencia en las etapas avanzadas de la vida.

Objetivos Específicos

1. Identificar los efectos beneficiosos que proporciona la terapia de reemplazo hormonal en la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas.
2. Determinar los efectos adversos vinculados a la terapia de reemplazo hormonal y el impacto que generan en la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas.
3. Establecer las diferentes terapias alternativas que se pueden utilizar en poblaciones no aptas para recibir la terapia de reemplazo hormonal.

Justificación

La siguiente investigación pretende informar, tanto a población femenina postmenopáusica y sus familiares, como a los profesionales en salud, acerca de la importancia del uso de terapia de reemplazo hormonal sustitutiva como método que busca mejorar la calidad de vida de las mujeres adultas mayores, en caso de ser requerida, actuando principalmente contra el desarrollo de diversas enfermedades crónicas, las cuales pueden ser potencialmente desgastantes y mortales, en las etapas avanzadas de la vida; se busca evitar que, con la utilización de la terapia de reemplazo hormonal, la depleción estrogénica represente un factor de riesgo para el desarrollo de fragilidad que interfiera en la calidad de vida y en el envejecimiento saludable de las personas adultas mayores a futuro.

El envejecimiento es un proceso inevitable, el cual, todo ser vivo se encuentra destinado a experimentar. Esta etapa acarrea la aparición de un extenso listado de cambios en los sistemas que conforman el organismo; la depleción de hormonas es uno de ellos y ocurre tanto en mujeres como en hombres. El efecto de los estrógenos en el organismo femenino es muy amplio, ya que cuenta con receptores afines en toda su extensión; una vez que disminuyen las reservas, aunado a cambios propios del envejecimiento, incrementa el riesgo de aparición de patologías que pueden afectar la calidad de vida de la mujer en etapas avanzadas de la vida. Esto lo evidencia Lopera-Valle, J., Parada-Pérez, A., Martínez-Sánchez, L., Jaramillo-Jaramillo, L. y Rojas-Jiménez, S. (2016), los cuales establecen que:

“La menopausia constituye una etapa fisiológica de transición a una nueva situación biológica, la cual trae consigo la pérdida de la capacidad reproductiva. Sin embargo, a pesar de ser una condición normal, se ha reportado que 8 de cada 10 mujeres tiene al menos uno de los síntomas clásicos (físicos o emocionales) durante o posterior al climaterio, de las cuales el 45% considera que impactan de manera negativa en su calidad de vida. Por otro lado, en la menopausia convergen una serie de factores de riesgo que pueden agudizarse; cerca del 60% de las mujeres menopáusicas tienen una enfermedad crónica y son las enfermedades cardiovasculares las principales causas de morbilidad y mortalidad a partir de esta época, lo cual podría estar relacionado con los cambios metabólicos que ocurren durante la transición de un estado pre a uno post menopáusico” (p. 4).

La terapia de reemplazo hormonal sustitutiva durante el proceso de menopausia, a pesar de que su uso no sea estrictamente obligatorio, podría ser un método eficaz de prevención o de retraso de enfermedades. De acuerdo con la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS, 2017), en el artículo “The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society” menciona que las principales indicaciones para el uso de terapia de reemplazo hormonal aprobadas por la FDA son síntomas vasomotores, prevención de pérdida ósea, hipoestrogenismo prematuro y síntomas genitourinarios (p. 731).

A pesar de ser pocas las indicaciones, el uso de estrógenos y progesterona en las condiciones anteriormente mencionadas, ha brindado una mejoría en la calidad de vida de las mujeres en etapas avanzadas de la vida, ya que proporciona bienestar físico, al disminuir la intensidad de los síntomas vasomotores/genitourinarios y prevención de osteoporosis, condición que es uno de los principales factores de riesgo asociados a caídas y consecuentes fracturas en mujeres adultas mayores; además, proporciona bienestar psicológico y social, esto debido a que un envejecimiento saludable se asocia con estabilidad emocional, permite interacción con sus pares y realización de actividades tanto de la vida cotidiana como de ocio sin necesidad de ayuda de terceros. Esto lo evidencia Urdaneta, J., Cepeda, M., Guerra, M., Baabel, N. y Contreras, A. (2010), los cuales establecen: “Las pacientes bajo terapia de reemplazo hormonal perciben una mayor calidad de vida específica respecto a pacientes menopáusicas que no la reciben, presentando síntomas somáticos o psicológicos menos severos” (p. 32).

Para lograr comprobar todo lo anterior, se realizará una revisión de artículos clínicos con la finalidad de analizar los efectos, tanto positivos como negativos, del uso de la terapia de reemplazo hormonal en población postmenopáusica, con el objetivo de mejorar la calidad de vida en población en etapas avanzadas de la vida, pautas terapéuticas utilizadas, momento de inicio y finalización del tratamiento, principales contraindicaciones de su uso y posibles alternativas terapéuticas a utilizar, junto con el beneficio individual que confiere cada una de ellas.

Antecedentes

Historia

El uso de la terapia de reemplazo hormonal sustitutiva ha estado rodeado de polémica desde sus inicios. Fue aprobada por la FDA para su venta en el mercado durante las primeras décadas del siglo comprendido entre 1900-2000, con solo componente estrogénico, conocida como Preamirin, para el tratamiento de los síntomas vasomotores. Durante 1960, se elevó su uso debido a los efectos como “conservador de la feminidad” que fueron propuestos por diversos autores de la época. Años más tarde, en 1975, a consecuencia del uso descontrolado de esta terapia durante la década anterior, diversas investigaciones clínicas expusieron que el uso de estrógenos en monoterapia sin oposición, se asocia con un incremento en el riesgo de aparición de cáncer de endometrio, lo cual provocó que se comenzara a crear mala imagen entorno a su uso; debido a lo anteriormente expuesto, se propuso, como método de precaución para el sector que requiriera de su uso, que toda mujer que cuente con útero reciba, además de los estrógenos, una dosis de progesterona (Cagnacci, A. y Venier, M., 2019; pp. 1-2).

Para la década comprendida entre 1980 y 1990, diversos estudios observacionales y meta-análisis llegaron a concluir que el uso de terapia de reemplazo hormonal sustitutiva, luego del inicio de la menopausia, es útil como método de prevención para patologías crónicas que pueden afectar el estado de salud de la población femenina, como osteoporosis, enfermedad coronaria y demencia; es así que, en 1992, el Colegio Americano de Médicos recomendó y promovió el uso de la terapia hormonal postmenopáusica como una estrategia de prevención de patologías, principalmente sobre el sistema cardiovascular (Lobo, R., 2016; p. 220-221).

Si bien es cierto que el uso de la terapia de reemplazo hormonal está aprobado actualmente para condiciones propias de la menopausia, como lo son los síntomas vasomotores, la prevención de la pérdida ósea, el hipoestrogenismo prematuro y los síntomas genitourinarios (NAMS, 2017; p. 731), también se han efectuado estudios, a lo largo de los años, de su influencia en otras partes del cuerpo humano, con especial énfasis a nivel del sistema cardiovascular, osteomuscular, cognición, entre otros. Gran parte de estudios clínicos que se han realizado, a través de los años, para comprobar la efectividad de la terapia de reemplazo hormonal, en otras situaciones diferentes a las indicadas, han fracasado o han sido fuertemente cuestionados, perdiéndose, en muchos casos, su validez con

el tiempo. En la actualidad, su uso para la prevención de enfermedades crónicas es ampliamente debatido; debe tenerse presente, en todo momento, que no existe una indicación para tal uso.

Antecedentes internacionales

El primer estudio clínico randomizado para el estudio de prevención secundaria fue el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), publicado en 1998 y realizado en los Estados Unidos. Se documentaron efectos de la terapia de reemplazo hormonal en una población de 2763 mujeres postmenopáusicas, cuyas edades se encontraban entre los 44 - 79 años, con antecedentes de enfermedad coronaria y de no haber sido hysterectomizadas. Dentro de las condiciones cardíacas incluidas, cabe mencionar el infarto de miocardio previo, cirugía de revascularización coronaria, revascularización coronaria percutánea o la evidencia angiográfica de al menos un 50% de oclusión de una o más arterias coronarias. De ellas, 1383 mujeres recibieron terapia con estrógenos equinos conjugados a dosis de 0.625 mg por día más acetato de medroxiprogesterona a dosis de 2.5 mg por día y 1380 recibieron placebo y fueron vigiladas por un período de 4 años. Los autores concluyeron que, con respecto a la disminución del riesgo de aparición de eventos cardiovasculares, no existe diferencia entre ambos grupos; sin embargo, se presentó una mayor incidencia de fallecimientos vinculados a enfermedades coronarias en mujeres que utilizaron la terapia de reemplazo hormonal durante el primer año. Como datos adicionales del estudio, se documentó que la aparición de cáncer y muerte vinculada a este, fueron similares en ambos grupos, el riesgo de eventos tromboembólicos y patología de la vesícula biliar es superior en el grupo que utilizó terapia de reemplazo hormonal y no se encontró diferencia respecto al riesgo de fracturas (Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B. y Vittinghoff, E., 1998; pp. 606-612).

Los resultados del estudio HERS fueron ampliamente cuestionados con el paso de los años; Cano, A. y Blüme, J. (2000) fueron parte de esos críticos a nivel latinoamericano, discutiendo que, los resultados de dicho estudio sobre el sistema cardiovascular podrían deberse a varios factores, dentro de los que destaca el efecto antagónico del acetato de medroxiprogesterona sobre estrógenos equinos y su vinculación con aterosclerosis; fármacos utilizados por las mujeres con enfermedad cardíaca, como la aspirina, hipolipemiantes, bloqueadores de canales de calcio y betabloqueadores, los cuales podrían compartir los efectos cardioprotectores con los estrógenos, haciendo imposible

la identificación del causante del beneficio; y otro es el riesgo relativo de estas mujeres a muerte e infarto de miocardio por su condición de base. Estas condiciones no fueron analizadas en el estudio y esto permite la apertura de una ventana de cuestionamientos sobre la veracidad de los resultados (pp. 98-104).

El estudio de la Women's Health Initiative tomó lugar luego de publicado el estudio HERS; fue realizado en Estados Unidos y constó de dos partes, la primera luego de 5.2 años y la segunda luego de 6.8 años de iniciado, correspondiendo a 2002 y 2004 respectivamente. Este estudio es el más extenso realizado hasta la fecha sobre los efectos del uso de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados junto con acetato de medroxiprogesterona a 2.5 mg (mujeres con útero), solo con 0.625 mg de los estrógenos equinos conjugados (mujeres sin útero) o el placebo (Rossouw, J., Anderson, G., Prentice, R., LaCroix, A., Kooperberg, C., Stefanick, M., Jackson, R., Beresford, S., Howard, B., Johnson, K., Kotchen, J. y Ockene, J., 2002; p. 326).

En el grupo de mujeres no histerectomizadas, se incluyeron 16608 mujeres con edades entre los 50 y los 79 años, en donde 8506 recibieron terapia combinada y 8102 recibieron placebo. Se esperaba que el estudio tuviera una duración de aproximadamente 8.5 años pero fue reducido a 5.2 años por los efectos negativos que aparecieron durante su realización. Con respecto a enfermedades coronarias, se documentó un incremento en su incidencia, de aproximadamente un 29% en mujeres con terapia combinada contra aquellas con placebo; además se encontró un aumento de la tasa de aparición de eventos cerebrovasculares y de tromboembolismo venoso; se determinó, además, un aumento en la incidencia de cáncer de seno invasivo (aproximadamente un 26% con respecto a las que utilizaron placebo). Con respecto a efectos beneficiosos, se observó una disminución en la incidencia del cáncer colorrectal (aproximadamente 37% con respecto a las que utilizaron placebo) y del riesgo de fracturas (23% osteoporóticas y 24% en general). Sin embargo, a pesar de los efectos positivos en el riesgo de fracturas y el cáncer colorrectal, los autores de este estudio concluyeron que el riesgo supera el beneficio, razón por la cual no es viable iniciar o continuar el uso de terapia de reemplazo hormonal como método de prevención primaria de enfermedades crónicas (Rossouw, J. et al, 2002; pp. 322-325).

En el grupo de mujeres histerectomizadas, se incluyeron 10739 mujeres con edades entre los 50 y 79 años, en donde se dividió, equitativamente, los estrógenos equinos conjugados y el placebo. El estudio tuvo una duración de aproximadamente 6.8 años y finalizó, ya que no se logró determinar

efecto alguno sobre el riesgo de aparición de las enfermedades cardiovasculares, el cual era el principal objetivo del estudio en cuestión. Con respecto a las enfermedades coronarias, no se encontró efecto significativo en comparación con placebo (9% de reducción en la tasa de aparición, lo cual no era clínicamente significativo); se documentó un incremento en la incidencia de eventos cerebrovasculares (aproximadamente un 39% en comparación con las que utilizaban placebo) y tromboembolismo venoso (aproximadamente 33% en comparación con las que utilizaban placebo). Con respecto al cáncer de seno invasivo, se presentó una menor incidencia con respecto a las que utilizaban placebo (aproximadamente 23%); en el cáncer colorrectal, no se identificó una diferencia significativa entre ambos grupos. Con respecto al riesgo de fracturas, se mostró disminución de la tasa de aparición, de un 30-39% en comparación con las que utilizaron el placebo. Con este estudio, los autores llegaron a la conclusión que, el uso de estrógenos en monoterapia no aumenta el riesgo de las enfermedades cardíacas y de cáncer de seno invasivo, como sí ocurrió en el estudio realizado un año antes; al no encontrar datos significativos en la mejoría de la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas, concluyeron que no se encuentra ningún beneficio en la prevención primaria de enfermedades crónicas (Anderson, G., Limacher, M., Assaf, A., Bassford, T., Beresford, S., Black, H., Bonds, D., Brunner, R., Brzyski, R., Caan, B., Chlebowski, R., Curb, D., Gass, M., Hays, J., Heiss, G., Hendrix, S., Howard, B., Hsia, J., Hubbell, A., Jackson, R., Johnson, K., Judd, H., Kotchen, J., Kuller, L., LaCroix, A., Lane, D., Langer, R., Lasser, N., Lewis, C., Manson, J., Margolis, K., Ockene, J., O'Sullivan, M., Phillips, L., Prentice, R., Ritenbaugh, C., Robbins, J., Rossouw, J., Sarto, G., Stefanick, M., Van-Horn, L., Wactawski-Wende, J., Wallace, R. y Wassertheil-Smoller, S., 2004; p. 327).

Debido al resultado brindado en ambos estudios previamente citados, la terapia de reemplazo hormonal fue cuestionada por la mayoría de médicos de la época y su reputación en la población general se vio ampliamente afectada, lo cual provocó la disminución en la prescripción de estos fármacos; esto lo evidencia Barrett-Connor, E., Grady, D. y Stefanick, M. (2005), en donde se establece que: “Las prescripciones de los estrógenos postmenopáusicas disminuyeron en un 33% y las prescripciones de terapia combinada de estrógenos/progestina disminuyeron en un 66%, con un total de prescripciones hormonales cayendo en un 50%” (p. 116).

El sitio que mayor controversia y discusión ha generado, con respecto al uso de terapia de reemplazo hormonal es el sistema cardiovascular. Existen opiniones divididas sobre sus beneficios,

especialmente posterior a los resultados del estudio HERS y el WHI. Diversos estudios clínicos a lo largo de los años, principalmente entre 1995 y 2001, han demostrado que la terapia de reemplazo hormonal tiene influencia en los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

El estudio The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial, publicado en el año 1995, analizó los resultados provenientes de un grupo de 875 mujeres entre los 45 y 64 años de edad, con o sin útero; se excluyeron todas aquellas con síntomas menopáusicos severos, uso de estrógenos y progesterona en los tres meses previos, tratamiento con hormona tiroidea de manera “no estable” en los tres meses previos y niveles anormales de hormona estimulante de la tiroides, aquellas con patologías como: infarto agudo de miocardio en los seis meses previos, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, contraindicación para uso de estrógenos, LDL-C mayor o igual a 190mg/dl, triglicéridos mayor o igual a 500mg/dl, índice de masa corporal mayor o igual a 40kg/m², presión arterial mayor o igual a 160mmHg sistólica y de 95mmHg diastólica y glucosa en ayunas mayor o igual a 140mg/dl. Se incluyeron a mujeres con menopausia natural (más de un año pero menos de diez años desde su último período) y con menopausia quirúrgica (más de dos meses luego de la histerectomía y con niveles de hormona folículoestimulante (FSH) mayor o igual a 40 IU/L) (Miller, V., LaRosa, J., Barnabei, V., Kessler, C., Levin, G., Smith-Roth, A., Griffin, M., Stoy, D., Bush, T., Zacur, H., Foster, D., Anderson, J., McKenzie, A., Miller, S., Wood, P., Stefanick, M., Marcus, R., Akana, A., Heinrichs, L., Kirchner, C., O’Hanlan, K., Ruyle, M., Sheehan, M., Judd, H., Greendale, G., Bayalos, R., Lozano, K., Kawakami, K., Barrett-Connor, E., Langer, R., Kritz-Silverstein, D., Carrion-Petersen, M., Cavero, C., Schrott, H., Johnson, S., Feddersen, D., Krutzfeldt, D., Benda, J., Pauerstein, C., Trabal, J., Schenken, R., Stern, M., Rodríguez-Sifuentes, M., Easton, C., Wells, H., Espeland, M., Howard, G., Byington, R., Legault, C., Shumaker, S., Hogan, P., Hire, D., Wasilaukas, C., James, M., Lane, K., Terrell, T., Reece, S., Pierce, J., Snow, M., Anthony, S., Mebane-Sims, I., Einhorn, P., Hunsberger, S., Waclawiw, M., Lippel, K., Lucas, D., Verter, J., Jackson, S., Kelaghan, J., Perlman, J., Wolf, P., McGowan, J., Gordon, S., Heyse, J., Fradkin, J., Sherman, S., Page, L., Sorenson, A., Hulka, B., Brody, B., Burkman, R., Heaney, R., Krauss, R., Roberts, H., Wittes, J., Riggs, L., Moss, R., Albers, J., Marcovina, S., Fineberg, S.E., Tracy, R., Merino, M., Scully, R., Livolsi, V. y Kessler, G., 1995; p. 160).

Las indicaciones se distribuyeron en cinco grupos de manera aleatoria: El primer grupo recibió placebo; segundo grupo recibió estrógenos equinos conjugados 0.625 mg/día; tercer grupo recibió estrógenos equinos conjugados 0.625 mg/día y acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día en los primeros 12 días del mes; cuarto grupo recibió estrógenos equinos conjugados 0.625 mg/día y acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg/día; quinto grupo recibió estrógenos equinos conjugados 0.625 mg/día y progesterona micronizada 200 mg/día en los primeros 12 días del mes. Se realizó un seguimiento por un período de 3 años (Miller, V. et al, 1995; p. 165).

Con respecto a los resultados, la mayoría eran mujeres caucásicas (89%), menos de la mitad no fumaron durante el transcurso de su vida, más de la mitad consumen bebidas alcohólicas y cerca de los dos tercios realizaban actividad física. Con respecto al perfil lipídico, en todos los grupos de estudio que recibieron terapia farmacológica, se documentó un incremento de los niveles de HDL-C en comparación con el placebo, consiguiéndose mayor eficacia con el uso de estrógenos equinos conjugados en monoterapia sin oposición; al comparar terapias conjugadas con progesterona, se evidenció una mayor efectividad con el uso de la progesterona micronizada en comparación con el acetato de medroxiprogesterona. En todos los grupos con terapia farmacológica, se observó además una disminución de los niveles de LDL-C, sin embargo no se enfatizó la efectividad de un régimen en específico; además, se presenció incremento en los niveles de triglicéridos en todos los grupos en comparación con placebo. Con respecto al fibrinógeno, se documentó disminución de los niveles en comparación con placebo, donde sí se encontró elevación de estos; no se determinó diferencia alguna entre las combinaciones farmacológicas. Con respecto a la insulina, la glucosa y la presión arterial, no se presentó mayor diferencia que con el placebo (Miller, V. et al, 1995; pp. 165-170).

Un metaanálisis, elaborado por Salpeter, S., Walsh, J., Greyber, E. y Salpeter, E. (2005) bajo el título en inglés “Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women”, incluyó el análisis de 23 estudios extraídos de diversas bases de datos; se separaron a las mujeres de estos estudios en dos grandes grupos, las postmenopáusicas jóvenes y las mayores, definido por la edad cronológica (es decir si es mayor o menor de 60 años) y por tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia (mayor o menor de 10 años). Se estableció que: “La terapia hormonal disminuyó los eventos de enfermedad cardíaca coronaria en mujeres postmenopáusicas jóvenes en 32% comparada con placebo o con ausencia de tratamiento y en 34% comparada con el tratamiento en mujeres mayores” (p. 364).

Lo anteriormente mencionado evidencia que la terapia de reemplazo hormonal puede llegar a ser útil, de ser necesaria, por su efecto en la prevención primaria de enfermedades coronarias en mujeres que recién inician la menopausia, en las cuales aún no se ha desarrollado la aterosclerosis.

En el estudio Danish Osteoporosis Prevention, publicado en el año 2012, se analizaron los resultados de una población de 1006 mujeres entre los 45 y 58 años, que entraron recientemente a la menopausia o que manifiestan síntomas perimenopáusicos y niveles elevados de FSH. De ellas, 502 recibieron la terapia de reemplazo hormonal (407 mujeres no histerectomizadas recibieron la terapia combinada y 95 histerectomizadas recibieron los estrógenos en monoterapia) y 504 solo recibieron control (407 eran histerectomizadas y 97 no lo eran). Las mujeres no histerectomizadas recibieron 17- β -estradiol 2 mg por 12 días, 17- β -estradiol 2 mg junto con acetato de noretisterona 1 mg por 10 días y 17- β -estradiol 1 mg por 6 días; las mujeres histerectomizadas recibieron 17- β -estradiol 2 mg por día. Los autores concluyeron, en base a los resultados obtenidos de 10 años de estudio, que existe una disminución significativa del riesgo de muerte de origen cardiovascular, insuficiencia cardíaca o infarto agudo de miocardio cuando se inicia terapia de reemplazo hormonal en etapas tempranas (Schierbeck, L., Rejnmark, L., Tofteng, C., Stilgren, L., Eiken, P., Mosekilde, L., Kober, L. y Jensen, J., 2012; pp. 2-4).

Estudios como el Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) publicado en 2014 y el Early versus Late Intervention with Estradiol (ELITE) publicado en 2016, cuyos resultados se discutirán más adelante, también avalan lo propuesto con anterioridad.

Se encuentra ampliamente comprobado, que existe un vínculo entre la utilización de terapia de reemplazo hormonal con el desarrollo de la enfermedad cerebrovascular y el tromboembolismo venoso. De acuerdo con Van Hylckama, A. y Middeldorp, S. (2011), se establece que:

Los estudios observacionales y ensayos de control randomizados han mostrado, de manera consistente, un incremento de dos a tres veces el riesgo de trombosis venosa en usuarios de la terapia de reemplazo hormonal. La gran mayoría de los estudios tempranos sobre tromboembolismo venoso en usuarios de terapia de reemplazo hormonal fueron realizados en mujeres que utilizan los estrógenos equinos conjugados solos o junto con acetato de medroxiprogesterona. (...) En un estudio de casos y controles sugirió que los estrógenos esterificados no se encuentran asociados con incremento del riesgo de trombosis venosa. (...) Solo un número limitado de estudios observacionales valoró el riesgo de trombosis

venosa con el uso de estrógenos transdérmicos, con resultados inconsistentes. (...) La tibolona es un esteroide sintético, en el cual sus metabolitos tienen actividad estrogénica, progestágena y androgénica (...) no muestra un incremento en el riesgo de trombosis venosa (pp. 259-260).

Lo anterior deja en evidencia que, dependiendo de la presentación que se use, se incrementa el riesgo o no de aparición de tromboembolismo venoso, provocando que, a su vez, se incremente el riesgo de aparición de la trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, infarto agudo de miocardio y enfermedad cerebrovascular, por la posible migración de un coágulo por el torrente sanguíneo hacia estos sitios.

A nivel de la cognición, se ha demostrado en épocas recientes que, en el deterioro cognitivo leve y demencia, los estrógenos tienen papel fundamental sobre el cerebro y actúan como método de prevención en la aparición de estas patologías en mujeres adultas mayores postmenopáusicas. En el pasado, gran número de estudios observacionales demostraron un efecto positivo de la terapia de reemplazo de reemplazo hormonal en la demencia, principalmente la enfermedad de Alzheimer; estos estudios fue contradichos por el Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), el cual fue publicado en el año 2003, en donde se analizaron resultados de una población de 4532 mujeres, con edad mayor o igual a los 65 años, de las cuales, a 2145 se les indicó terapia farmacológica con estrógenos equinos conjugados 0.625 mg/día junto con acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg/día y a 2236 se les indicó placebo; fueron valoradas por un período de 7 años. Los autores concluyeron que no existió un efecto protector vinculado al uso de terapia de reemplazo hormonal en población femenina mayor a 65 años de edad (Rapp, S., Espeland, M., Shumaker, S., Henderson, V., Brunner, R., Manson, J., Gass, M., Stefanick, M., Lane, D., Hays, J., Johnson, K., Coker, L., Dailey, M. y Bowen, D., 2003; pp. 2663-2668).

Cabe recalcar que el estudio WHIMS fue realizado en mujeres mayores de 65 años de edad, razón por la cual no se puede extrapolar estos resultados a las poblaciones de menor edad que entren en la menopausia.

En diversos estudios recientes se contradicen los datos proporcionados del estudio WHIMS. Shao, H., Breitner, J., Whitmer, R., Wang, J., Hayden, K., Wengreen, H., Corcoran, C., Tschanz, J., Norton, M., Munger, R., Welsh-Bohmer, K. y Zandi, P. (2012), en el artículo "Hormone therapy

and Alzheimer disease dementia”, se analizan los datos obtenidos del estudio Cache County, realizado entre el año 1995 y 2006, en una población de 1768 mujeres, se establece que:

Consistente con la hipótesis de la ventana crítica alrededor del tiempo en el que la terapia de reemplazo hormonal puede proteger contra la enfermedad de Alzheimer, se observó una reducción del 30% en el riesgo de enfermedad de Alzheimer en usuarios de terapia de reemplazo hormonal que iniciaron tratamiento dentro de 5 años posterior a la menopausia. Esta reducción fue mayor con el uso sostenido por 10 años o más. No se observó diferencia alguna entre el uso de estrógenos con o sin oposición (p. 1848).

Lo anterior demuestra que tanto en estudios y en análisis recientes, los efectos de la terapia de reemplazo hormonal sobre la enfermedad de Alzheimer son beneficiosos, pero van a depender, en su gran mayoría, del momento de inicio de la misma. A pesar del uso neuroprotector y regulador de esfera cognitiva comprobado en diversos artículos clínicos, es fundamental recalcar que no debe utilizarse de rutina para este fin.

Es un hecho comprobado que el uso de la terapia de reemplazo hormonal, en monoterapia o combinada, ejerce un efecto positivo sobre el riesgo de fracturas en la población que se encuentra en etapas avanzadas. Como se mencionó con anterioridad, el primer estudio que lo demostró fue el WHI, que tanto en 2002 como en 2004, se documentó disminución del riesgo de fractura de cadera y vertebral.

El Million Women Study, publicado en el año 2004, fue un estudio prospectivo que analizó los resultados obtenidos de 138737 mujeres postmenopáusicas entre los 50-69 años de edad, de las cuales, algunas ya habían utilizado terapia de reemplazo hormonal en el pasado, otras la utilizaban al momento de la realización de dicho estudio y otras nunca la habían utilizado; se les proporcionó seguimiento por un periodo de 1.9-3.9 años. Cerca de 5197 (3.7%) mujeres reportaron uno o más episodios de fracturas en un periodo de 1.5 años, en donde la mayoría de estas, no habían utilizado nunca terapia de reemplazo hormonal; también se documentó que su incidencia incrementaba con la edad. La mujeres que se encontraban recibiendo terapia de reemplazo hormonal presentaron una disminución del riesgo de fractura, el cual fue superior entre los 5 y los 9 años de uso; no se observó ningún beneficio con el uso de la terapia por más de 10 años y no documentó diferencia entre los diversos tipos de terapias que fueron utilizadas. Las mujeres que recibieron la terapia de reemplazo hormonal previo a la realización de este estudio, no asociaron disminución del riesgo de fracturas,

documentándose, más bien, que su tasa de incidencia retorna a la de una persona que nunca utilizó la terapia en cuestión de un año, posterior al cese de la misma (Banks, E., Beral, V., Reeves, G., Balkwill, A. y Barnes, I., 2004; pp. 2212-2216).

El estudio elaborado por el Kaiser Permanente Southern California, de tipo longitudinal y publicado en el 2011, analizó datos obtenidos de 80955 mujeres postmenopáusicas con edad mayor o igual a 60 años, en el periodo comprendido entre 2002 y 2008. Se documentó un incremento del 55% en el riesgo de fractura de cadera y reducción de la densidad mineral ósea en aquellas pacientes que no recibieron terapia de reemplazo hormonal en el año previo a la realización del estudio, que no se modificó con el uso de bifosfonatos; esto se detectó a los dos años de descontinuada la terapia y se observó un incremento con el paso de los años: 52% a los dos años, 64% a los tres años, 68% a los cuatro años y 77% a los cinco años (Karim, R., Dell, R., Greene, D., Mack, W., Gallagher, J.C. y Howard, H. et al, 2011; pp. 1-7).

De los principales efectos adversos del uso de terapia de reemplazo hormonal, cabe destacar la aparición de cáncer de origen ginecológico, tomando especial relevancia el cáncer de endometrio y el cáncer de mama.

Como se mencionó anteriormente, el uso de los estrógenos sin oposición en una mujer con útero, puede tener efectos potencialmente peligrosos, siendo uno de ellos la aparición de hiperplasia endometrial, la cual lleva a la generación de cáncer de endometrio; por esta razón en el año 1975 se introdujo la progesterona al esquema de tratamiento; esto se evidenció aún más con el estudio HERS y con el Million Women Study.

En un estudio de casos y controles realizado en Finlandia, se recolectaron datos de mujeres finlandesas diagnosticadas con cáncer de endometrio, entre 1995 y 2007 (población total de 7261), con edades entre 50 y 80 años. Se documentó que el uso de estradiol con progesterona secuencial o continua y el uso de estradiol continuo con un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel por menos de 5 años se asoció con menor riesgo de aparición de cáncer endometrial. Caso contrario ocurrió en aquellos con uso de estradiol con progesterona por más de 10 años, en donde se encontró un incremento, de hasta tres veces mayor, del riesgo de cáncer endometrial (Jaakkola, S., Pukkala, E., Lyytinen, H. y Ylikorkala, O. 2011; pp. 537-543).

Previo a la realización del estudio HERS y el WHI, 18 estudios de tipo observacional y 7 tipo metaanálisis documentaron ausencia de incremento en el riesgo de presentación de cáncer de seno con el uso de estrógenos. Actualmente existe evidencia muy bien documentada de la relación entre el uso de la terapia de reemplazo hormonal y la aparición del cáncer de seno en población general, principalmente en aquellos con la terapia combinada; no se ha documentado riesgo incrementado en mujeres con antecedente heredofamiliar de cáncer de seno ni en aquellas post-ooforectomía por mutación del gen BRCA 1 ó 2. Se ha observado incremento en el riesgo en aquellas que utilizan la terapia por periodos más prolongados (NAMS, 2017; p. 738).

Antecedentes nacionales

A nivel nacional, no se encontraron estudios observacionales de una muestra en específico; se rescataron diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas, en los cuales se discutía la viabilidad del uso de terapia de reemplazo hormonal en población femenina, en base a los resultados obtenidos en estudios internacionales, mencionados previamente.

En 1978, el Dr. Orlando Quesada Vargas, médico internista, en su artículo “Estrógenos en Menopausia” concluyó que la terapia estrogénica no debe utilizarse de forma rutinaria en mujeres postmenopáusicas y recalcó la importancia de individualizarla; estableció, además, que en muchos de los casos, el simple soporte psicológico es más que suficiente para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos; recomendó, además, que en caso de existir otro fármaco que sea capaz de aliviar síntomas vasomotores, debe preferirse antes que los estrógenos (pp. 37-41).

En 2006, el Dr. Donald Fernández Morales, en su artículo “Indicaciones para el uso de terapia de reemplazo hormonal oral en mujeres menopáusicas mayores de 50 años”, concluyó que la terapia combinada en el manejo de los síntomas vasomotores debe reservarse solo para aquellas que no presenten factores de riesgo de enfermedad cardiovascular; para el manejo de los síntomas urogenitales, es preferible la vía vaginal antes que la vía sistémica, por su alta efectividad a nivel local y menor tasa de efectos adversos; con respecto a la osteoporosis, recomendó el uso de otros fármacos protectores de la integridad del hueso por encima de la terapia de reemplazo hormonal (pp. 26-32).

En el 2008, la Dra. Georgina Sánchez Ramírez y la Dra. Guadalupe del Carmen Álvarez Gordillo, en su artículo “La terapia hormonal de reemplazo en la pre y pos menopausia: tendencias y controversias” concluyeron que, al momento de la realización de ese artículo, los únicos efectos positivos de la terapia de reemplazo hormonal eran la corrección de la atrofia vaginal, mejoría de síntomas vasomotores e incremento de la densidad mineral ósea; recalcan, además, la importancia de tener en cuenta los antecedentes y los factores de riesgo presentes en la mujer antes de iniciar la terapia, ya que estos pueden influir con su uso, ya sea para bien o para mal.

En 2014, la Asociación Costarricense de Climaterio, Menopausia y Osteoporosis publicó una guía clínica sobre el manejo de la premenopausia, menopausia y postmenopausia en la Revista Centroamericana de Ginecología y Obstetricia; aparte de todas las recomendaciones establecidas, en base a resultados obtenidos de diversos estudios internacionales, se hace mención de la llamada “ventana de oportunidad”, la cual se encuentra comprendida entre los 50 y los 59 años de edad o en los primeros 10 años del inicio de la menopausia; este es el periodo ideal para iniciar la terapia de reemplazo hormonal (pp. 29-40).

En el 2016, el Dr. Kenneth Bermúdez Salas, en su artículo “Terapia de reemplazo hormonal en relación a la enfermedad de Alzheimer” concluyó, en base a los resultados del estudio KEEPS, que la terapia de reemplazo hormonal debe ser individualizada y su acción va a depender del tipo de terapia elegida, forma de administración y la clínica; enfatiza en la necesidad de elaborar más estudios entorno a la prevención de la enfermedad de Alzheimer, ya que muchos estudios clínicos se contradicen conforme pasan los años; diversos metaanálisis citados en este artículo establecen que la terapia de reemplazo hormonal se asocia con disminución del riesgo de demencia (pp. 15-20).

Proyecciones

La presente investigación pretende informar a profesionales pertenecientes al sector salud acerca de los efectos a corto y largo plazo, ya sean beneficiosos o adversos, del uso de terapia de reemplazo hormonal sustitutiva farmacológica en poblaciones que lo ameriten y que se encuentren en la transición menopáusica, que provocan, ya sea, una mejoría o una disminución de la calidad de vida y la capacidad funcional de la persona adulta mayor.

Se busca analizar los principales lineamientos establecidos por la Sociedad Norteamericana de Menopausia entorno al uso de terapia de reemplazo hormonal, tanto sus indicaciones como sus contraindicaciones, con el propósito de evidenciar las principales controversias relacionadas a su utilización en la población postmenopáusica.

Se desea investigar el uso de la terapia de reemplazo hormonal como método para prevenir o retrasar la aparición de patologías crónicas como la osteoporosis, enfermedad cardíaca y vascular, alteraciones en la cognición y estado anímico, diabetes mellitus, síndrome metabólico, entre otras; con el propósito de evitar la aparición de complicaciones/consecuencias asociadas a las patologías mencionadas con anterioridad, que pueden afectar la capacidad funcional y la calidad de vida de la persona adulta mayor.

Se pretende valorar el tiempo de inicio, duración y finalización del uso de los estrógenos y progesterona en la población postmenopáusica, con el fin de determinar la eficacia de esta terapia en las patologías mencionadas, dependiendo del momento exacto del período postmenopáusico en que se inició, existencia de algún beneficio con su utilización a largo plazo y tiempo adecuado de cese del tratamiento.

Se espera describir las principales patologías que se asocian al uso de terapia de reemplazo hormonal e identificar los diversos factores predisponentes que conllevan a su aparición, así como su intervención en la calidad de vida en etapas avanzadas de la vida.

Además, se pretende brindar información a la población postmenopáusica acerca del uso de terapias alternativas para el tratamiento de las principales afecciones asociadas a la menopausia, su mecanismo de acción, su beneficio comparado con el uso de terapia con estrógenos y progesterona, su intervención en la calidad de vida en población adulta mayor y sus principales efectos adversos, que podrían interferir en el envejecimiento saludable.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

Aspectos anatómicos del aparato reproductor femenino

Anatomía externa e interna del aparato reproductor.

Genitales externos.

El aparato reproductor femenino cuenta con órganos tanto externos como internos. Dentro de los genitales externos se encuentra el monte de venus, labios pudendos mayores y menores, clítoris, bulbos del vestíbulo y glándulas vestibulares mayores y menores; todos ellos constituyen la vulva. Su principal función es la excitación sexual, permitir el coito y la salida del feto durante el parto al exterior. Su vascularización se encuentra dada por arterias pudendas tanto internas como externas y venas pudendas internas. Con respecto a la inervación, cada región cuenta con su propio conjunto de nervios; la inervación de la cara anterior de la vulva, compuesta por el monte de venus y labios anteriores, está dada por ramas del plexo lumbar que son los nervios labiales anteriores, que derivan del nervio ilioinguinal, y el ramo genital, que deriva del nervio genitofemoral. La inervación de la cara posterior está dada por ramas del plexo sacro, que son el ramo perineal, que deriva del nervio cutáneo posterior femoral y el nervio pudendo; los labios reciben inervación de los nervios labiales posteriores, el orificio vaginal y músculos superficiales del periné la reciben del nervio perineal, los músculos superficiales del periné la recibe del nervio dorsal del clítoris y por último, el bulbo del vestíbulo y cuerpos eréctiles del clítoris la reciben de los nervios cavernosos, que son ramas del plexo uterovaginal (Moore, K., Dalley, A. y Agur, A., 2017; pp. 1196-1202).

Genitales internos.

Los genitales internos se encargan principalmente, de la regulación hormonal, lo cual contribuye al desarrollo de los caracteres secundarios que identifican a las mujeres y crean un ambiente óptimo para que se lleve a cabo la fecundación y el embarazo. Dentro de los órganos internos se encuentran los ovarios, las trompas uterinas, el útero y la vagina (Moore, K. et al, 2017; p. 1113).

Los ovarios son gónadas en forma de almendra; cuentan con diversos ligamentos a su alrededor que actúan como un medio de fijación, los cuales son el mesoovario (pliegue del ligamento ancho,

que lo une al útero), el ligamento suspensorio del ovario (que es una continuación del mesoovario, que lo une a la pared abdominal y es por donde atraviesan los vasos sanguíneos-linfáticos y nervios ováricos) y el ligamento propio del ovario o uteroovárico (discurre dentro del mesoovario y conecta el extremo proximal del ovario con el útero, justo por debajo de la entrada de la tuba uterina). El ovario tiene dos funciones principales: la primera consiste en el almacenamiento y el desarrollo de los ovocitos, los cuales, al unirse con los espermatozoides, forman el cigoto (célula precursora que se implanta en el útero, produciéndose así el embarazo); la segunda función consiste en producción de hormonas, principalmente el estrógeno y la progesterona (Moore, K. et al, 2017; p. 1113).

Las trompas uterinas son tubos de 10 centímetros de longitud, encargadas de transportar, mes a mes, el ovocito desde cavidad peritoneal hasta el interior del útero y es el sitio donde ocurre la fecundación; se divide en cuatro porciones: el infundíbulo (extremo distal, que se abre a la cavidad peritoneal), la ampolla (porción ancha y larga en donde ocurre la fecundación), el istmo y la porción uterina (que pasa a través del útero y desemboca en la cavidad uterina); se fija al ovario por medio del mesosálpinx y se une a él por el ligamento tubo-ovárico (Moore, K. et al, 2017; pp. 1116-1118).

Tanto los ovarios como las trompas uterinas están irrigadas por arterias ováricas (que se originan de la aorta abdominal) y las ramas ascendentes de las arterias uterinas (ramas de las arterias ilíacas internas), que se bifurca en las ramas ováricas y ramas tubáricas; las venas que conforman el plexo venoso pampiniforme se fusionan en una sola vena ovárica bilateral, en donde la derecha drena en la vena cava inferior, y la izquierda drena en la vena renal izquierda; las venas tubáricas drenan en las venas ováricas y el plexo venoso uterino. La inervación de ambas está dada por fibras simpáticas y parasimpáticas de los plexos nerviosos ováricos y los plexos nerviosos uterinos (Moore, K. et al, 2017; pp. 1118-1119).

El útero es un órgano hueco, de paredes gruesas, cuya principal función es almacenamiento del feto durante el embarazo; a pesar de que las proporciones varían a lo largo de la vida, en una mujer no gestante tiende a medir 7.5 cm de largo, 5 cm de ancho y 2 cm de fondo. Externamente, puede dividirse en dos porciones, que son el cuerpo (corresponde a dos tercios superiores de la estructura, incluye el fondo del útero y cuenta con dos caras, la vesical y la intestinal) y el cuello (corresponde al tercio inferior y cuenta con dos porciones, la supravaginal y la vaginal). Internamente, se puede encontrar la cavidad uterina, que cuenta con los cuernos uterinos en la región superolateral (donde ingresan las tubas uterinas) y con el conducto del cuello uterino inferiormente. El cuerpo del útero

presenta tres capas, las cuales son el perimetrio (más externa, formada por peritoneo), el miometrio (capa media, formada por músculo liso, donde se localizan vasos sanguíneos y nervios importantes) y el endometrio (más interna). Se encuentra irrigado por las arterias uterinas, con un pequeño aporte de las arterias ováricas; las venas uterinas conforman el plexo venoso uterino, cuyas venas drenan en las venas ilíacas internas. La inervación proviene del plexo uterovaginal, del cual recibe fibras simpáticas y parasimpáticas autónomas y sensitivas (Moore, K. et al, 2017; pp. 1119-1125 y 1127-1130).

La vagina es un conducto hueco musculomembranoso, de 7- 9 cm de longitud, que se extiende desde el cuello del útero hasta el orificio vaginal. Cuenta con diversas funciones, dentro de las que destacan la salida del flujo menstrual, canal de parto y vía de entrada del semen para la fecundación. Su irrigación está dada, en su porción superior, por ramas de arterias uterinas y en la porción media e inferior está dada por ramas de arterias vaginales y de la arteria pudenda interna; las venas forman plexos venosos vaginales que se comunican con el plexo venoso uterino (conformando así el plexo uterovaginal), el cual, finalmente, drena en las venas ilíacas internas a través de la vena uterina. La inervación es compleja; entre un quinto y un cuarto inferior de la vagina tiene inervación somática, la cual proviene del nervio perineal profundo (rama del nervio pudendo); de tres cuartos a cuatro quintos superiores tiene inervación tipo visceral, la cual proviene de ramas del plexo uterovaginal (Moore, K. et al, 2017; pp. 1125-1130).

Aspectos fisiológicos del aparato reproductor femenino

Hipotálamo.

El hipotálamo es una porción del diencefalo, que abarca 0.3% del total del cerebro. Se encuentra debajo del tálamo, formando, a su vez, parte del suelo y las paredes laterales del tercer ventrículo; se extiende desde el quiasma óptico hasta el borde caudal de los cuerpos mamilares. Está formado por células nerviosas de tamaño pequeño, agrupadas en núcleos y que, descriptivamente, utilizando un plano parasagital, se dividen en los que se encuentran en la zona medial y los que se encuentran en la zona lateral; éstos y con su respectiva función, se detallan en la Tabla 1 (Ver Anexo #1) (Snell, R., 2014; p. 383).

Recibe y envía la información desde y hasta diversas áreas alrededor del cuerpo, a través de las conexiones nerviosas, el torrente sanguíneo y el líquido cefalorraquídeo. Las conexiones nerviosas son las más importantes y están compuestas por las vías aferentes, encargadas del transporte de los impulsos nerviosos desde órganos periféricos hasta el sistema nervioso central, y las vías eferentes, que envían impulsos nerviosos desde el sistema nervioso central hasta los órganos periféricos; éstas se detallan en la Tabla 2 y la Tabla 3 (Ver Anexo #2 y #3) (Snell, R., 2014; pp. 385-388).

Es el primer centro regulador (de cefálico a caudal), encargado de controlar al sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, la temperatura corporal, la ingesta de alimentos y agua, las emociones y/o comportamiento y ritmo circadiano. Las funciones más importantes son las que se vinculan al sistema nervioso autónomo, que permite el control de los diversos órganos y tejidos, por medio de los impulsos nerviosos, y el sistema endocrino, que permite el control de los diversos órganos y tejidos, por medio de las hormonas que circulan en el torrente sanguíneo (Snell, R., 2014; pp. 389-390).

Con respecto al sistema endocrino, el hipotálamo controla toda secreción de la hipófisis anterior, que a su vez, regula la secreción de ciertas hormonas en órganos diana; en circunstancias normales, las neuronas que conforman el hipotálamo (principalmente los núcleos en la zona medial) secretan hormonas peptídicas y amínicas precursoras (regulado por fibras aferentes), que poseen actividad “liberadora” o “inhibidora”, las cuales son: la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la hormona inhibidora de prolactina (dopamina o PIH) y la hormona inhibidora de hormona del crecimiento (GIH o somatostatina); (Guyton, A. y Hall, J., 2016; pp. 941-942).

De acuerdo con Snell, R. (2014), sobre el sistema porta hipofisario, se establece que:

Estas hormonas se encuentran almacenadas en gránulos, y se transportan a lo largo de los axones de estas células hasta la eminencia media y el infundíbulo. Aquí, los gránulos se liberan mediante exocitosis al interior de los capilares fenestrados, en el extremo superior del sistema porta hipofisario (...) El sistema porta hipofisario está formado en cada lado de la arteria hipofisaria superior, que es una rama de la arteria carótida interna. La arteria penetra en la eminencia media y se divide en dos manojos de capilares. Estos capilares drenan a los vasos descendentes largos y cortos que finalizan en el lóbulo anterior de la

hipófisis, dividiéndose en sinusoides vasculares que pasan entre las células secretoras del lóbulo anterior (pp. 388-389).

Por lo que el paso de hormonas hipotalámicas por las células secretoras de la hipófisis anterior, estimula la secreción de seis hormonas peptídicas importantes, que se liberan al torrente sanguíneo para regular la producción de hormonas en órganos periféricos específicos, las cuales se detallarán más adelante (Guyton, A. y Hall, J., 2016; p. 942).

Por otro lado, el hipotálamo también produce, directamente, la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina en las células nerviosas de los núcleos supraóptico y paraventricular; estas hormonas viajan por el fascículo o tracto hipotálamo-hipofisario (conjunto de axones), unidas a neurofisinas, (proteínas de transporte) hasta los axones terminales, en donde se liberan a los capilares fenestrados de la hipófisis posterior, para su almacenamiento y secreción (Snell, R., 2014; p. 388).

Hipófisis.

La hipófisis, también conocida como la “glándula pituitaria”, es un órgano de aproximadamente 1 cm de diámetro y de 0.5 a 1 g de peso; se encuentra en la silla turca, ventral al diafragma selar y se conecta con el hipotálamo mediante el tallo hipofisario, por donde ingresan diversas hormonas. Fisiológicamente se divide en la hipófisis anterior (conocida como adenohipófisis) y en la hipófisis posterior (conocida como neurohipófisis) (Guyton, A. y Hall, J.; 2016; pp. 941-942).

Hipófisis anterior (adenohipófisis).

La hipófisis anterior, conocida como la “glándula maestra”, se encarga, junto con el hipotálamo, de regular la función de otras glándulas endocrinas que se encuentran en todo el organismo. Deriva de la bolsa de *Rathke*, siendo una invaginación del epitelio faríngeo, que, al desarrollarse, y por la influencia de los factores de transcripción específicos de estirpe, se producen cinco tipos de células especializadas, que se encargan de la función secretora de la hipófisis, que son las células tirótropas, las somatótropas, las lactótropas, las corticótropas y las gonadótropas (Guyton, A. y Hall, J., 2016; pp. 941-942); el porcentaje de presentación de los tipos de células de la hipófisis anterior se detallan en la Tabla 4 (Ver Anexo #4).

Los factores de transcripción que se interrelacionan con el desarrollo de las células hipofisarias son los siguientes: Las células tirótropas, las células lactótropas y las células somatótropas reciben estímulo de los factores de transcripción Prop-1 y Pit-1; el factor Prop-1 es el encargado de inducir

el desarrollo y la maduración, mientras que el factor Pit-1 es el encargado de inducir la expresión de hormonas; las células tirótopas, a diferencia de las otras estirpes, necesita también la influencia del factor embrionario tirotrofo (TEF). El desarrollo y la expresión de hormonas de las dos estirpes restantes está dado por los factores de transcripción Prop-1, SF-1 y DAX-1 en células gonadótropas y por el factor T-Pit en las corticótropas (Jameson, J.L., Kasper, D., Hauser, S., Fauci, A., Longo, D.L. y Loscalzo, J., 2017; pp. 18-19).

Las células hipofisarias desarrolladas reciben estímulos de las hormonas precursoras peptídicas y amínicas provenientes del hipotálamo y produce seis hormonas: las células somatótropas secretan la hormona del crecimiento (GH) por estímulo de GHRH, las células tirótopas secretan la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por estímulo de TRH, las células corticótropas secretan la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por estímulo de CRH, las células lactótropas secretan prolactina (PRL) por diversos estímulos internos y externos (como la TRH, el embarazo), y las células gonadótropas secretan la hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) por estímulo de GnRH (Guyton, A. y Hall, J., 2016; p. 942).

La hormona del crecimiento y su efecto sobre el hueso.

Es una hormona de la hipófisis anterior, compuesta por una cadena sencilla de 191 aminoácidos y es sintetizada por las células somatótropas por el estímulo de la hormona hipotalámica GHRH en el receptor acoplado a la proteína G y, a nivel periférico, por la ghrelina, que provoca la liberación de la GHRH y de la GH directamente. Su secreción es inhibida por la somatostatina (hormona que se sintetiza en el hipotálamo, sistema nervioso central, sistema digestivo y páncreas) y por el factor de crecimiento insulínico tipo I (o por sus siglas IGF-I, por retroalimentación negativa) (Jameson, J.L. et al, 2017; pp. 21-22).

Su principal función consiste en la promoción del crecimiento del organismo; el más notorio es el crecimiento lineal del esqueleto, aunque también promueve el crecimiento de los músculos y los órganos internos. Otras funciones son: inducir la síntesis proteica en todas las células del organismo y disminuir su degradación, estimular la lipólisis para favorecer la producción de la masa magra, y antagonizar el efecto de la insulina (Jameson, J.L. et al, 2017; p. 22).

La hormona estimulante de la tiroides y su efecto sobre la tiroides.

Es una hormona de la hipófisis anterior, compuesta por una subunidad α (89 aminoácidos), que es común para todas las TSH, y una subunidad β (112 aminoácidos) que confiere especificidad. Es sintetizada por las células tirótropas, por estímulo de la hormona hipotalámica TRH a través de un receptor acoplado a la proteína G; es inhibida por las hormonas tiroideas (como parte de un sistema de retroalimentación negativa), dopamina, somatostatina y glucocorticoides. Estimula a las células foliculares de la glándula tiroides, por medio de su unión con el receptor acoplado a la proteína G, para la producción y secreción de las hormonas tiroideas (Jameson, J.L. et al, 2017; p. 24).

La hormona adrenocorticotropa y su efecto sobre la glándula suprarrenal.

Es una hormona de la hipófisis anterior, compuesta por una cadena sencilla de 39 aminoácidos y es sintetizada por las células corticotropas por estímulo de la hormona hipotalámica CRH a través de un receptor acoplado a la proteína G; otros péptidos que inducen su producción son la arginina–vasopresina (AVP) y citoquinas proinflamatorias (como IL-6); es inhibida por los glucocorticoides, por retroalimentación negativa. La función principal de esta hormona es conservar el metabolismo; además, estimula la capa fascicular y la capa reticular de la corteza de las glándulas suprarrenales, induciendo la producción de glucocorticoides y esteroides sexuales (Jameson, J.L. et al, 2017; pp. 22-23).

La prolactina y su efecto sobre las glándulas mamarias.

Es una hormona de la hipófisis anterior, compuesta por una cadena sencilla de 198 aminoácidos y es sintetizada por las células lactótropas. Su concentración sérica, en condiciones normales, varía ligeramente dependiendo del género, siendo de 10-25 $\mu\text{g/L}$ en población femenina y de 10-20 $\mu\text{g/L}$ en población masculina; alcanza su concentración máxima durante el sueño REM, entre las 4:00 y 6:00 horas (Jameson, J.L. et al, 2017; pp. 19-20).

En la actualidad, se desconoce el mecanismo exacto por el cual se sintetiza la prolactina, ya que no existe ningún precursor hipotalámico con esta función en específico; con los años, se ha establecido, que tanto la hormona TRH hipotalámica como el péptido intestinal vasoactivo cuentan con participación activa en la síntesis, pero de manera secundaria. Lo que sí se sabe con exactitud, es que es la única hormona de la hipófisis anterior que posee un mecanismo de regulación central predominantemente inhibitorio, mediado por la dopamina (Jameson, J.L. et al, 2017; p. 20).

Su principal función es la estimulación del epitelio lóbuloalveolar para la producción y posterior secreción de la leche durante embarazo y lactancia; además, reduce la función reproductiva, ya que interviene en el comportamiento sexual, provocando inhibición del deseo, y en la fisiología de los órganos reproductores, provocando alteraciones en la formación de esteroides y folículos ováricos, que lleva a hipoestrogenismo y anovulación (Jameson, J.L. et al, 2017; p. 20).

La hormona foliculoestimulante–hormona luteinizante y su efecto sobre los órganos sexuales.

Son dos hormonas de la hipófisis anterior, compuestas por una subunidad α (89 aminoácidos), que es común para ambas hormonas y una subunidad β que confiere la especificidad a la FSH (112 aminoácidos) y a la LH (115 aminoácidos). Es sintetizada por células gonadótropas, por el estímulo de la hormona hipotalámica GnRH; esta última se secreta de forma pulsátil cada 60 a 120 minutos, que a su vez, induce la secreción pulsátil de la FSH y la LH (Jameson, J.L. et al, 2017; p. 23).

El estrógeno y progesterona son los principales encargados de regular y/o controlar la secreción de FSH y LH a nivel hipofisario y de GnRH a nivel hipotalámico, por la retroalimentación negativa; además existen péptidos gonadales, como activina e inhibina, que se encargan de regular la síntesis de la FSH de manera independiente, en donde la activina es la que la estimula y la inhibina es la que la suprime (Jameson, J.L. et al, 2017; p. 23).

Con respecto a sus funciones, la FSH se encarga de regular el desarrollo de los folículos ováricos mientras que la LH se encarga de inducir la ovulación y formación-mantenimiento del cuerpo lúteo; ambas hormonas están implicadas en la secreción de estrógenos y progesterona por parte del ovario (Jameson, J.L. et al, 2017; p. 23).

Hipófisis posterior (neurohipófisis).

La hipófisis posterior es la estructura anatómica que se encarga de almacenar las hormonas que se producen en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo: la hormona antidiurética y la oxitocina. Toda la estructura está conformada por las células gliales, conocidas como pituicitos, y sostienen a todas las fibras nerviosas terminales y terminaciones nerviosas provenientes de dichos núcleos, mediante el tallo hipotálamo-hipofisario, con nódulos bulbosos que contienen numerosos gránulos secretores; éstos, al recibir un estímulo, liberan inmediatamente, mediante exocitosis, las hormonas almacenadas a los capilares adyacentes para, finalmente, transportarse al órgano objetivo y actuar sobre él (Guyton, A. y Hall, J., 2016; pp. 948-949).

La hormona antidiurética y su efecto sobre los túbulos renales.

Es un polipéptido de 9 aminoácidos que se produce, principalmente, en el núcleo supraóptico y en pequeñas cantidades, en el núcleo paraventricular, y se transporta mediante el tallo hipotálamo–hipofisario a la hipófisis posterior, de donde se libera a diversos órganos diana al recibir un estímulo específico, como la disminución del volumen plasmático, incremento de la osmolaridad del plasma, náuseas, hiperglicemia aguda, deficiencia de glucocorticoides, tabaquismo e hiperangiotensinemia (Jameson, J.L. et al, 2017; pp. 55-56).

Su principal función es reducir la excreción de agua mediante el incremento de la permeabilidad hidrosmótica de las células que se encuentran en el túbulo contorneado distal y el túbulo colector en el riñón, que concentran la orina y reducen la diuresis. Otras funciones poco conocidas consisten en contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos de la piel y tracto gastrointestinal, induce la glucogenólisis en el hígado e incrementa la liberación de ACTH (Jameson, J.L. et al, 2017; pp. 56-57).

La oxitocina y su efecto sobre el embarazo y la lactancia.

Es un polipéptido de 9 aminoácidos que se produce, principalmente, en el núcleo paraventricular y, en pequeñas cantidades, en el núcleo supraóptico, que se transporta mediante el tallo hipotálamo–hipofisario a la hipófisis posterior, de donde se libera a diversos órganos diana al recibir un estímulo específico. Su principal función es facilitar la expulsión de la leche durante la lactancia al estimular los conductos mamarios; otra función poco clara es iniciar o facilitar la labor de parto, al estimular la contracción del músculo liso uterino (no está claro si esta función es fisiológicamente necesaria para que se lleve a cabo el parto normal, por lo que continúa en estudio) (Jameson, J.L. et al, 2017; p. 57).

Ovario.

Como se mencionó previamente, los ovarios son dos órganos, con dos funciones específicas: la primera corresponde al almacenamiento y desarrollo de ovocitos hasta su fecundación o expulsión y la segunda corresponde a la producción de hormonas por el estímulo de las hormonas hipofisarias FSH y LH, produciendo el estrógeno y la progesterona (que contribuyen a la primera función citada de los ovarios) (Moore, K. et al, 2017; p. 1113).

Estrógenos.

Son hormonas esteroideas que son secretadas, principalmente, por las células de la granulosa de los folículos ováricos, el cuerpo lúteo y la placenta, y, en menor proporción, por la grasa, el hígado, el músculo y el cerebro; se consideran como “estrógenos naturales” son el 17β -estradiol, la estrona y el estriol (Barret, K., Barman, S., Boitano, S. y Brooks, H., 2016, p. 404).

Se sintetiza a partir del colesterol, que por efecto de enzima colesterol-desmolasa, se transforma en pregnenolona que puede seguir dos rutas: por el efecto de enzima 17α -hidroxilasa se transforma en 17α -hidroxipregnenolona o, por efecto de la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa se transforma en progesterona; de ahí, por efecto de la $17,20$ -liasa, la 17α -hidroxipregnenolona se transforma en dehidroepiandrosterona o, por efecto de la 17α -hidroxilasa, la progesterona se transforma en 17α -hidroxiprogesteroona que, por el efecto de la $17,20$ -liasa, se transforma en la androstenediona; ésta última, por el efecto de la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, se transforma en testosterona, que, a su vez, por la acción de la aromatasa, se transforma en 17β -estradiol o, por el efecto directo de la aromatasa, se transforma en estrona; ambas se pueden transformar en estriol (Barret, K. et al, 2016, p. 404).

Se encuentra unida a proteínas plasmáticas en un 98% de los casos (60% unida a la albúmina y 38% unida a la globulina transportadora de esteroides gonadales) y 2% se encuentra en estado libre; al cumplir con su vida media, se conjuga en el hígado, transformándose en glucurónido y sulfatos, donde una pequeña parte se reabsorbe por la bilis hacia la circulación enterohepática, y el restante se excreta por la orina (Barret, K. et al, 2016, p. 404).

En mujeres jóvenes y sanas, la concentración plasmática depende de la fase del ciclo menstrual en la que se encuentre: al inicio de la fase folicular es de $36\mu\text{g}/\text{día}$, antes de la fase de ovulación es de $380\mu\text{g}/\text{día}$ y durante la mitad de la fase lútea es de $250\mu\text{g}/\text{día}$ (Barret, K. et al, 2016, p. 404).

Progesterona.

Es una hormona esteroidea que es secretada, principalmente, por el cuerpo lúteo, la placenta y el folículo ovárico. Su síntesis parte del colesterol, que por efecto de enzima colesterol desmolasa, se transforma en pregnenolona que, a su vez, por efecto de la 3β hidroxiesteroide deshidrogenasa, se transforma en progesterona; se encuentra unida a proteínas plasmáticas en un 98% de los casos (80% unida a la albúmina y 18% unida a la globulina transportadora de corticoesteroides) y un 2%

se encuentra en estado libre; al cumplir con su vida media, se transforma, en hígado, en pregnandiol donde se conjuga y forma pregnandiol-20-glucurónico sódico y otros metabolitos poco relevantes, que se excretan por la orina (Barret, K. et al, 2016, p. 406).

En mujeres jóvenes y sanas, la concentración plasmática depende de la fase del ciclo menstrual en la que se encuentre; durante la fase folicular es de 0.9 ng/ml (o 3 mmol/L) y aumenta de manera progresiva, hasta la fase lútea, donde la concentración alcanza un máximo de 18-25 ng/ml (Barret, K. et al, 2016, pp. 406-407).

Ciclo menstrual normal previo a la menopausia.

Ciclo menstrual folicular.

Se puede definir como un ciclo que dura entre 21-35 días (media de 28 días) caracterizado por salida de flujo sanguíneo que dura entre 2-6 días (media de 4 días) asociado a una pérdida de sangre entre 20-60 ml. Se ha establecido que el “día uno” del ciclo menstrual corresponde al primer día en que se presenta el flujo sanguíneo; cuenta con dos fases: folicular y lútea (Hoffman, B., Schorge, J., Bradshaw, K., Halvorson, L., Schaffer, J., Corton, M., 2016; p. 346).

Fase folicular.

Desde el nacimiento, las mujeres presentan una cantidad limitada de óvulos; estos se encuentran rodeados, en recién nacidas, por una sola capa de células de la granulosa formando así, el folículo primordial; durante la niñez, se ha establecido la hipótesis de que las células de la granulosa nutren al óvulo y producen una sustancia llamada “factor inhibidor de la maduración del ovocito”, que lo mantiene congelado en estadio primordial. En la pubertad, por acción de la FSH y LH, los folículos primordiales inician su crecimiento; solo algunos de ellos, mes a mes, continuarán aún más allá su proceso de maduración, en donde adquirirán más capas de células de la granulosa, produciéndose así los folículos primarios (Guyton, A. y Hall, J., 2016; p. 1040).

Durante cada ciclo menstrual, la concentración de FSH y LH aumenta moderadamente, siempre ligeramente superior la FSH que la LH. La FSH induce la maduración de 6 a 12 folículos primarios, con su respectivo incremento en la cantidad de capas a su alrededor, producto de un aumento en la proliferación de las células de la granulosa (producción de esteroides sexuales); además, las células

fusiformes (provenientes del intersticio ovárico), se reúnen formando una segunda capa de células, denominada teca; esta, a su vez, se encuentra dividida en la capa interna (producción de esteroides sexuales adicionales) y la capa externa (protección del folículo); las células de la granulosa secretan líquido con cantidades variables de estrógenos, lo cual induce la formación de una cavidad o antro, produciéndose así, los denominados folículos antrales; luego de una semana pero antes del periodo de ovulación, un solo folículo comienza a crecer más que el resto, denominado folículo maduro (Guyton, A. y Hall, J., 2016; p. 1040-1041).

Fase de ovulación.

Se presenta a catorce días después del inicio de la menstruación en mujeres con ciclos regulares; para que se produzca, se requiere un incremento de la LH, la cual induce la secreción de esteroides sexuales (principalmente de progesterona), que llevan a la aparición de dos eventos fundamentales: en primer lugar, la liberación de enzimas proteolíticas, por parte de la teca externa, que debilitan la pared del folículo y la degeneración del estigma (protuberancia en el centro de la cápsula folicular) y en segundo lugar, se forman neovasos en la pared folicular y los tejidos secretan prostaglandinas, lo cual lleva a trasudación de plasma, que favorece edema del folículo. La unión del edema folicular y la degeneración del estigma, llevan al rompimiento del folículo y la expulsión del óvulo (Guyton, A. y Hall, J., 2016; pp. 1041-1042).

Fase lútea.

Al igual que la fase anterior, es dependiente de la hormona LH; luego de la expulsión del óvulo, las células de la granulosa y las de la teca interna se transforman en las células luteínicas, de mayor diámetro, con inclusiones lipídicas que le brindan coloración amarillenta y se agrupan, dando lugar a la formación del cuerpo lúteo; las células de la granulosa secreta grandes cantidades de estrógenos y progesterona, mientras que las células de la teca interna secretan androstenediona y testosterona; las células luteínicas secretan bajas cantidades de inhibina, la cual produce un cese en la secreción de FSH y LH, lo que ocasiona la involución o la degeneración del cuerpo lúteo, convirtiéndolo en el cuerpo albicans (Guyton, A. y Hall, J., 2016; p. 1042).

Debido al cese brusco en la secreción de los estrógenos, progesterona e inhibina, se produce una retroalimentación a hipófisis anterior, permitiendo de nuevo la secreción de FSH y LH, y, a su vez, que se produzca una vez más el ciclo menstrual (Guyton, A. y Hall, J., 2016; p. 1042).

Ciclo menstrual endometrial.

Fase proliferativa (estrogénica).

Se presenta posterior a la menstruación; inicialmente, solo se encuentra una capa fina de estroma endometrial y las únicas células que sobreviven se ubican en las glándulas y criptas del endometrio. Debido a la influencia de los estrógenos, secretados por parte de los ovarios, las células del estroma y las epiteliales proliferan velozmente, llevando a la reepitelización del endometrio en un período de 4-7 días. Previo a la ovulación, el endometrio aumenta de grosor por el crecimiento en el número de células del estroma y glándulas endometriales, así también por neovascularización endometrial. Las glándulas endometriales producen moco, el cual se extiende sobre el endocérvix, para guiar a los espermatozoides durante la fecundación (Guyton, A. y Hall, J., 2016; p. 1046).

Fase secretora (progestágena).

Se presenta después de la ovulación; durante esta fase, el endometrio se engrosa aún más, debido a la acción ejercida por los estrógenos y progesterona del cuerpo lúteo; dichas hormonas provocan la presencia de glándulas endometriales tortuosas, acumulación de sustancias secretoras, aumento del aporte sanguíneo e incremento del citoplasma y depósitos de lípidos o glucógeno en células del estroma. Todos estos cambios ocurren con el fin de crear una condición óptima para la implantación del óvulo fecundado en el útero (Guyton, A. y Hall, J., 2016; pp. 1046-1047).

Menstruación.

Se presenta cuando la fecundación no ha sido realizada; es debido a la disminución repentina y brusca de los niveles de estrógeno y progesterona, producto de la involución del cuerpo lúteo en el ovario. El cambio más apreciable es la involución de las células endometriales; esto lleva a que los vasos sanguíneos ubicados en la capa mucosa presenten vasoespasmo (probablemente vinculado a secreción de sustancias, como la prostaglandina), que lleva a disminución en el aporte de nutrientes (Guyton, A. y Hall, J., 2016; p. 1047).

Todos los cambios provocan la necrosis del endometrio, produciendo separación y descamación de sus capas, las cuales posteriormente son expulsadas por las contracciones uterinas (Guyton, A. y Hall, J., 2016; p. 1047).

Menopausia

La transición menopáusica es un proceso progresivo, que representa, como tal, el cese de la fase reproductiva de toda mujer, que va desde períodos menstruales regulares a la completa desaparición del ciclo menstrual por un período de doce meses (Sherman, S., 2005; p. 45). Cada etapa vinculada con la transición menopáusica recibe nombre específico, como lo evidencian Torres, A. y Torres, J. (2018) en la escala de estadificación de STRAW en la Tabla 5 (Ver Anexo #5).

La premenopausia corresponde al período, de 1 a 2 años, antes del inicio de las manifestaciones de la menopausia, en donde los niveles de FSH comienzan a aumentar sigilosamente; esta se ubica en el estadio -3 de la escala de STRAW y no será tan clínicamente evidente en sus inicios. Posterior a esta, se presenta la transición menopáusica o perimenopausia, que va del estadio -2 hasta el primer año del estadio 0 de la escala de STRAW; es en esta etapa, en donde aprecian las irregularidades menstruales y síntomas menopáusicos iniciales para, posteriormente culminar con el cese completo de la menstruación (estadio +1 y +2 de la escala de STRAW) (Sherman, S., 2005; p.45).

La menopausia, a grosso modo, corresponde al cese del período menstrual, que puede estar dado por causas meramente fisiológicas o por eventos externos. La menopausia tipo natural o fisiológica marca el momento de culminación de la etapa reproductiva, que, de acuerdo con la OMS, se puede definir como doce meses con amenorrea o ausencia del ciclo menstrual, que no se asocia a patología de fondo; ésta normalmente aparece, entre los 45-55 años (Torres, A. y Torres, J., 2018; p.53).

La menopausia inducida o causada por circunstancias externas, es la que se produce por factores distintos al proceso de envejecimiento, como lo son la quimioterapia, la radiación pélvica, la cirugía ovárica, el ejercicio, la dieta, el uso de tabaco, índice de masa corporal; todos estos factores influyen en la anatomía y la fisiología del ovario, que puede llevar a la aparición de un daño y la consiguiente pérdida total de la función (Hoffman, B. et al, 2016; pp: 471-472).

Fisiología de la menopausia

En términos generales, la menopausia se produce por una disminución paulatina de la respuesta ovárica a las gonadotropinas, lo cual finaliza con el cese completo de los ciclos sexuales. El primer

cambio que se presenta es la disminución de los niveles de inhibina, y en consecuencia, incremento de los niveles de FSH, que produce hiperactividad de los folículos, los cuales continúan secretando estrógenos por tiempo más prolongado, en cantidades normales o elevadas (Torres, A. y Torres, J. 2018; p. 54).

Debido a los efectos previamente mencionados, se reduce el intervalo existente entre ciclos, lo que provoca la maduración de diversas cantidades de folículos ováricos en el mismo momento, lo cual se asocia a mayor atresia (ya que varios son descartados) y a mayor salida de dichos folículos “potencialmente fecundables”; estos cambios provocan disminución de los niveles de estrógenos, lo cual, por retroalimentación negativa, va a provocar, a nivel hipotalámico, un incremento en la secreción de GnRH, que, a nivel de hipófisis anterior, producirá un aumento en los niveles de FSH y LH (Barret, K. et al, 2016; p. 398).

Cambios vinculados a la menopausia

Eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Durante el proceso de transición menopáusica, en el estadio -2 de la escala de estadificación de STRAW, los niveles de hormona folículoestimulante comienzan a elevarse sigilosamente, mientras que, concomitantemente, los de inhibina comienzan a disminuir; esto lleva a que se produzca una hiperactividad de los folículos ováricos y en consecuencia, incremento en los niveles de estrógenos, los cuales se mantienen de esta manera hasta el estadio -1 de la escala de estadificación de STRAW. La progesterona no se ve influenciada por el incremento de la hormona foliculoestimulante, ya que ésta, por defecto, se encuentra disminuida en mujeres en edad madura. Los niveles de testosterona no varían significativamente durante esta transición (Hoffman, B. et al, 2016; p. 472).

Durante la etapa de perimenopausia tardía (o estadio -1 de escala de estadificación de STRAW), los folículos experimentan diversas alteraciones (tanto en maduración como en expulsión), lo que provoca el agotamiento de la reserva folicular, que lleva a una disminución en la producción de los esteroides sexuales (estrógenos y progesterona). Debido a esto, por retroalimentación negativa, la GnRH en el hipotálamo se libera en grandes cantidades, lo que resulta en una mayor estimulación de la hipófisis anterior, provocando incremento en los niveles circulantes de la FSH y la LH (hasta

cuatro veces mayor) en comparación con mujeres en etapa reproductiva (Hoffman, B. et al, 2016; p. 472).

Glándulas suprarrenales.

Durante el envejecimiento, la producción del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), por parte de las glándulas suprarrenales, disminuye en aproximadamente 74% entre los 70-80 años; los niveles de androstenediona disminuyen en aproximadamente 62% entre los 50-60 años; los niveles de pregnenolona disminuyen en aproximadamente un 45% durante la menopausia. Todos ellas son precursores, vinculados con la producción de esteroides sexuales femeninos a nivel extragonadal (Hoffman, B. et al, 2016; p. 474).

Las mujeres, durante la transición menopáusica, pierden los “efectos protectores” que confieren los estrógenos frente a enfermedades cardiovasculares, teniendo mismo riesgo cardiovascular que la población masculina. En un estudio sobre los efectos de las DHEAS en el sistema cardiovascular, realizado en una población de 2416 varones adultos mayores, entre los 69 y 81 años (el cual puede ser extrapolado a población femenina por lo anterior mencionado) y con un período de seguimiento de cinco años, se determinó que niveles bajos de DHEA y DHEAS se relacionan con un incremento del riesgo cardiovascular, incluso con modificación de factores de riesgo tradicionales, testosterona y estradiol en suero, la proteína C reactiva y la función renal (se presentó en 302 participantes); por otro lado, a pesar de que 225 participantes presentaron enfermedad cerebrovascular, no se encontró una asociación significativa entre niveles bajos de DHEA y DHEAS con su desarrollo (Tivesten, Å., Vandenput, L., Carlzon, D., Nilsson, M., Karlsson, M., Ljunggren, Ö., Barrett-Connor, E. Mellström, D. y Ohlsson, C., 2014; pp. 1802-1805).

Alteraciones menstruales.

En la transición menopáusica, el sangrado uterino anormal es una condición frecuente, la cual se presenta en más de la mitad de las mujeres en esta etapa y se relaciona con anovulación; debido a que esta transición se caracteriza por niveles de estrógenos elevados y por niveles de progesterona disminuidos, se incrementa el riesgo de hiperplasia o carcinoma endometrial; en consecuencia, ante la presencia de un sangrado uterino anormal, sin importar la etapa de la transición menopáusica en que se encuentre la mujer, se deberá determinar su origen. A pesar de que la principal preocupación sea una hiperplasia o un carcinoma endometrial, la mayoría de las biopsias del tejido endometrial

revelan endometrio sin neoplasias, con cambios proliferativos normales, producto del efecto de los estrógenos sin oposición de la progesterona; en las mujeres premenopáusicas este efecto se produce por anovulación, mientras que, en mujeres postmenopáusicas, este efecto se vincula a la producción de estrógenos endógenos extragonadales (provenientes de aromatización de andrógenos en tejidos periféricos), la administración exógena de estrógenos, disminución de las globulinas fijadoras de hormonas sexuales y, en menor proporción, un tumor de ovario productor de estrógenos (Hoffman, B. et al, 2016; p. 474).

La mayoría de las mujeres en esta etapa se considerarán infértiles; sin embargo, se ha notificado la existencia de ciclos ovulatorios, razón por la cual, si utilizan una terapia anticonceptiva previo a la transición menopáusica, se recomienda mantenerla hasta aproximadamente los 55 años, edad durante la cual, a pesar de que puede existir sangrado menstrual, la ovulación es un evento poco común y si ocurre, los ovocitos son de baja calidad y por lo tanto, son inviables (Hoffman, B. et al, 2016; p. 474).

Piel, ganancia de peso y distribución de grasa.

La piel sufre cambios durante el envejecimiento; la transición menopáusica se ha asociado con la aparición de zonas de hiperpigmentación, arrugas, prurito, el adelgazamiento de la piel (asociada a los bajos niveles de colágeno), disminución de la secreción de las glándulas sebáceas, pérdida de elasticidad y la disminución del suplemento sanguíneo. Los senos también se ven afectados por la ausencia de los estrógenos, que provocan reducción en el volumen y la densidad tisular (Hoffman, B. et al, 2016; p. 484).

La ganancia de peso es queja frecuente en mujeres que se encuentran atravesando la transición menopáusica; con la edad, se produce un estancamiento del metabolismo, razón por la cual no se procesan adecuadamente los carbohidratos y grasas, las cuales se irán acumulando, principalmente, en el abdomen (alrededor de vísceras), pero también se pueden presentar en otras partes del cuerpo; esta distribución de la grasa puede inducir la aparición de la resistencia a la insulina, la cual puede evolucionar a diabetes mellitus, incrementando, aún más, el riesgo cardiovascular (Hoffman, B. et al, 2016; pp. 483-484).

Centro de la termorregulación.

De los síntomas más frecuentes que se presentan durante la transición menopáusica y que más influyen de manera negativa en la calidad de vida, son los síntomas vasomotores. Generalmente se presentan dos años antes del último sangrado menstrual y cerca del 85% de las mujeres continúan presentándolos por más de un año; de éstas, se estima que cerca del 25-50% experimenta síntomas durante aproximadamente 5 años y más del 15% experimenta sintomatología de moderada a severa por más de 10 a 15 años (Hoffman, B. et al, 2016; p. 474).

Los síntomas vasomotores, comúnmente conocidos por la población en general como “sofocos, bochornos o sudores”, son episodios de aumento de la temperatura corporal subjetiva que tiende a iniciar en cara o en tórax y se extiende a todo el cuerpo, acompañado de enrojecimiento de la piel, diaforesis, taquicardia, ansiedad, irritabilidad y que dura aproximadamente de 1 a 5 minutos; esta sensación posteriormente disminuye, hasta desaparecer, pero es posible que aparezca varias veces en el transcurso del día (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; p. 905).

Tanto la frecuencia como la intensidad de los síntomas vasomotores difieren de mujer en mujer; sin embargo, existen diversos parámetros a tomar en consideración, como por ejemplo, el momento de inicio de la menopausia (perimenopausia tardía o postmenopausia temprana) y la etnia, ya que son las mujeres afroamericanas las que refieren mayor número de episodios y los caracterizan como insoportables e incapacitantes (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; pp. 905-906).

Se han publicado diversos estudios longitudinales sobre la duración de síntomas vasomotores, que fueron observados por un período entre los 5 y 10 años. Una pequeña parte de las mujeres que participaron en estos estudios, reportaron la presencia de síntomas molestos 8 años después de su último período menstrual, donde los factores predictores identificados que explican su persistencia por ese largo período de tiempo, fueron: el estadio menopáusico temprano al inicio de los síntomas, la edad joven al momento de inicio y/o ser afrodescendientes. Por el contrario, la obesidad se asocia con corta duración de los síntomas (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; p. 907).

Fisiopatología de los síntomas vasomotores.

La fisiopatología mediante la cual se producen los síntomas vasomotores no se encuentra del todo dilucidada; con el transcurso de los años, se han presentado diversas hipótesis entorno a ella, siendo la más consistente la mencionada por Salazar, D. y Baoui, N. (2018), donde establece que:

Se explican por la disminución de los estrógenos, que se asocian a menor concentración de endorfinas, que aumentan la liberación de neurotransmisores como la norepinefrina y la serotonina, reducen el umbral en el centro termorregulador y conducen a “mecanismos inadecuados de pérdida de calor” y vasodilatación generalizada (p. 3).

Lo anterior propone que todo, aparentemente, tiene su origen en el centro termorregulador del hipotálamo; se ha demostrado que este espacio está estrecho en las mujeres que experimentan los síntomas vasomotores, producto de la depleción estrogénica y que, por lo tanto, las fluctuaciones en la temperatura corporal central pueden provocar la inestabilidad de esta zona y, por consiguiente, producir un “mecanismo de disipación del calor”, manifestado por vasodilatación periférica (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; pp. 906-907).

Factores de riesgo vinculados a la aparición de síntomas vasomotores.

Se ha determinado la presencia de factores tanto intrínsecos como extrínsecos, que intervienen en la aparición de los síntomas vasomotores. Dentro de los factores intrínsecos se puede mencionar las hormonas sexuales (estradiol), el centro termorregulador y los aspectos genéticos. Se cree que el estradiol tiene el rol principal, ya que los síntomas vasomotores aparecen cuando existen grandes cambios vinculados a la menopausia, caracterizada por la depleción estrogénica, y por el alivio de los síntomas cuando se administra estrógenos exógenos. Con el aspecto genético, diversos estudios han establecido la posibilidad de una relación entre polimorfismos genéticos con la prevalencia y la severidad de los síntomas vasomotores; se ha teorizado que los genes que codifican el receptor estrogénico α y nucleótidos que se asocian con síntesis y metabolismo de estrógenos pueden afectar la actividad hormonal de esteroides, pero se desconoce si son a nivel central o periférico (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; p. 907).

En los factores extrínsecos se encuentra la menopausia quirúrgica, el índice de masa corporal, el tabaquismo, uso de moduladores selectivos del receptor de estrógenos, vivir en un ambiente con altas temperaturas y el sedentarismo (Hoffman, B. et al, 2016; p. 476).

Diversos estudios han determinado que la obesidad es uno de los principales factores de riesgo para la aparición de los síntomas vasomotores en mujeres perimenopáusicas, que no es el caso para mujeres postmenopáusicas; la adiposidad abdominal, principalmente la subcutánea, influye en la

aparición de síntomas vasomotores en mujeres durante la perimenopausia temprana y tardía, que no se encuentra en las mujeres postmenopáusicas (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; p. 906).

Osteopenia y osteoporosis.

La osteoporosis es una patología del esqueleto que se caracteriza por una deficiente masa ósea, que provoca la afectación de la microarquitectura y de la fuerza del hueso, lo cual provoca aumento de la fragilidad ósea y, por consiguiente, mayor riesgo de fractura; éstas pueden ocurrir en cualquier parte del esqueleto; sin embargo, tiene mayor incidencia a nivel espinal, radial y en la cadera. Las fracturas son la principal causa de morbilidad y mortalidad en mujeres añosas (Gambacciani, M. y Levancini, M., 2014; p. 213).

Con respecto a las características demográficas de osteoporosis, Gambacciani, M. y Levancini, M. (2014), en su artículo de revisión con el título en inglés “Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis” establecieron que “Se estima que aproximadamente 200 millones de las mujeres alrededor del mundo pueden presentar osteoporosis postmenopáusicas; 75 millones solo en Europa, Estados Unidos y Japón” (p. 213).

Lo anterior demuestra que existe elevada incidencia de osteoporosis en la población femenina en etapa postmenopáusicas, ya que, si se efectúa un cálculo con los datos brindados por la ONU al momento de realización del artículo citado, que corresponde al año 2014 (en donde se reportó una población mundial de aproximadamente 7244 millones), se estima que es 2.76%; es evidente que ha incrementado en los últimos 5 años, debido a que la población adulta mayor sigue en aumento y, por lo tanto, las condiciones propias del envejecimiento han ido en aumento (ONU, 2014; p.3).

De las mujeres con osteoporosis postmenopáusicas, se estima que aproximadamente del 30 al 50% experimentará una fractura, de las cuales, cerca del 70% se localizan en cadera. Las fracturas osteoporóticas presentan efectos a largo plazo, como dolor crónico en el sitio afectado, deformidad de la articulación, incapacidad, alteraciones en el estado anímico y hasta la muerte (ya que de ella derivan un gran número de complicaciones como trombosis venosa, sangrado activo incontrolable). Como se mencionó, las fracturas de cadera son las más frecuentes y las que mayor gasto generan al sistema de salud propio de cada país; sin embargo, las fracturas vertebrales también poseen alta incidencia y morbilidad, pero generalmente en la práctica clínica no se diagnostican ni se tratan (se estima que cerca del 16% de las mujeres de 50 años están en riesgo de experimentar una fractura

vertebral pero solo un quinto son abordadas de manera adecuada) (Gambacciani, M. y Levancini, M., 2014; pp. 213-214).

Fisiopatología de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

En mujeres postmenopáusicas, la disminución en los niveles de estrógeno lleva a aumento de la expresión del RANK ligando, lo que produce disminución de la osteoprotegerina; esto lleva a un desbalance entre la formación y la resorción del hueso, ya que se produce tanta resorción, por parte de los osteoclastos, que los osteoblastos no son lo suficientemente capaces de rellenar las cavidades que se forman por completo, llevando así a osteopenia y osteoporosis (Hoffman, B. et al, 2016; p. 477).

La osteoporosis puede dividirse en primaria y secundaria. La osteoporosis primaria se refiere a la pérdida ósea asociada con la edad y con la deficiencia estrogénica menopáusica, que tiene efecto regulador en la resorción del hueso; la osteoporosis secundaria se refiere a la causada por fármacos o enfermedades, que afectan, de forma negativa, a la integridad del hueso (Hoffman, B. et al, 2016; pp. 478-479); dentro de ellas se encuentra:

1. Hiperparatiroidismo primario.
2. Hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.
3. Hipertiroidismo o exceso de tratamiento con hormona tiroidea.
4. Incremento en la excreción de calcio.
5. Hiperkortisolismo, abuso de alcohol y cáncer metastásico.
6. Osteomalacia (Hoffman, B. et al, 2016; p. 479).

Diagnóstico.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de la densidad mineral ósea con el uso de la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en la columna lumbar, radio y cuello femoral, que se expresa como el T-score (son las desviaciones estándar hacia arriba o abajo de la densidad mineral ósea para adultos normales) y/o presencia de fracturas por fragilidad (Hoffman, B. et al, 2016; pp.477-479). Los parámetros establecidos por el T-score para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis, de acuerdo con la OMS, se enumeran a continuación:

- **T-score entre +2.5 y -1.0:** Densidad ósea normal.

- **T-score entre -1.0 y -2.5:** Osteopenia.
- **T-score menor o igual a -2.5:** Osteoporosis.
- **T-score menor o igual a -2.5, con una o más fracturas:** Osteoporosis severa. (Hoffman, B. et al, 2016; p. 479).

De acuerdo con Gambacciani, M. y Levancini, M. (2014) citando a la OMS, las fracturas por fragilidad se pueden definir como: “Una fractura causada por una lesión que es insuficiente como para provocar una fractura a un hueso normal: resultado de la reducción de la resistencia a la compresión y/o torsión del hueso” (p.214).

En otras palabras, de lo anterior se puede interpretar que las fracturas por fragilidad son las que se presentan ante un trauma mínimo o nulo, que no existe una explicación médica de su causa más que la propia afectación de la arquitectura del hueso. Existen diferentes modelos y algoritmos para determinar la probabilidad individual de experimentar una fractura; el más utilizado es el modelo FRAX, desarrollado por la OMS, que calcula la probabilidad existente a 10 años de que se presente una fractura (sea de cadera, vertebra, muñeca y húmero proximal), con la evaluación de la densidad mineral ósea y de diversos factores de riesgo; no es una herramienta diagnóstica como tal, sino que brinda soporte a la toma de decisiones entorno al diagnóstico y el tratamiento (Gambacciani, M. y Levancini, M., 2014; p. 214).

Factores de riesgo que se consideran para el FRAX.

1. **País de residencia.**
2. **Raza.**
3. **Edad:** entre 40 y 90 años.
4. **Género:** No distingue género.
5. **Peso (kg) y talla (cm):** usado para calcular el índice de masa corporal.
6. **Fractura previa:** espontánea o traumática, pero que no ocurra en individuo sano.
7. **Historia familiar:** Padres con fractura de cadera.
8. **Corticoesteroides:** Prednisona 5 mg/día por 3 meses en el pasado o presente.
9. **Artritis reumatoide confirmada.**
10. **Tabaquismo** (actual).
11. **Consumo de alcohol** (más de tres vasos por día).
12. **Osteoporosis secundaria.**

13. **Diabetes mellitus tipo I.**
14. **Osteogénesis imperfecta en adultos.**
15. **Hiperparatiroidismo de larga data no tratado.**
16. **Hipogonadismo o menopausia prematura** (menor de 45 años).
17. **Malnutrición crónica o malabsorción intestinal.**
18. **Enfermedad hepática crónica.**
19. **Densidad mineral ósea:** T-score-g/cm² en cuello femoral. (Gambacciani, M. y Levancini, M., 2014; p. 214).

Como se aprecia, el FRAX no considera la dosis y el tiempo de exposición a corticoesteroides, tabaco y alcohol. Además, deja de lado otros factores de riesgo que también podrían afectar la masa ósea, como la actividad física, si ha presentado caídas, deficiencia de vitamina D, marcadores de recambio óseo (como la fosfatasa alcalina, la osteocalcina), antecedentes del uso de fármacos como bifosfonatos, anticonvulsivantes, agonistas de la GnRH, los inhibidores de aromatasa, entre otros. Por lo tanto, el FRAX por sí solo puede subestimar el riesgo individual de fractura; por esta razón, se necesita una valoración clínica completa, que incluya los antecedentes personales y familiares, estudio de fracturas pasadas y presentes (principalmente la vertebral), y posibles causas secundarias de la osteoporosis, para así tomar decisiones terapéuticas (Gambacciani, M. y Levancini, M., 2014; p. 214).

La Sociedad Norteamericana de Menopausia, la Fundación Nacional de Osteoporosis y la US Preventive Services Task Force han establecido criterios o recomendaciones para la realización de pruebas diagnósticas en la población, con el fin de determinar la presencia o no de la osteoporosis. La US Preventive Services Task Force recomienda el estudio de la densidad mineral ósea en todas las mujeres con edad mayor o igual a 65 años o en mujeres jóvenes cuyo riesgo de fractura es al menos la de una mujer blanca de 65 años de edad sin factores predisponentes adicionales. Por otro lado, la Sociedad Norteamericana de Menopausia recomienda el estudio de densidad mineral ósea en todas las mujeres con edad mayor o igual a los 65 años y mujeres en etapa postmenopáusica con cualquier causa médica de pérdida de hueso, mayores de 50 años, con factores de riesgo adicionales (fracturas después de la menopausia, antecedente familiar de fractura de cadera, tabaquismo activo, artritis reumatoide, entre otros) o antecedentes de fractura por fragilidad; además, se recomienda efectuar pruebas de gabinete, como la radiografía, para las mujeres postmenopáusicas con pérdida

de la altura mayor o igual a 1.5 pulgadas (3.81cm). La Fundación Nacional de Osteoporosis amplía aún más los criterios respecto a las dos anteriormente mencionadas, ya que recomienda el estudio de la densidad mineral ósea en todas las mujeres con edad mayor o igual a 65 años, mujeres jóvenes postmenopáusicas y mujeres en transición menopáusica con factores de riesgo clínico para fractura, mujeres que experimentan una fractura después de los 50 años y mujeres con una condición o con un fármaco que se asocia con baja masa ósea o pérdida de hueso; además, al igual que la Sociedad Norteamericana de Menopausia, recomiendan efectuar pruebas de gabinete, como la radiografía, para mujeres con edad mayor o igual a 70 años, mujeres entre los 65 y los 69 años si la densidad mineral ósea valorada con el T-score se encuentra menor o igual a -1.5 desviaciones estándar y en mujeres postmenopáusicas entre los 50 y los 64 años con factores de riesgo específicos (fractura por un trauma mínimo, pérdida de la altura mayor o igual a 1.5 pulgadas (3.81cm), tratamiento con glucocorticoides por tiempo prolongado, entre otros) (Sanders, S. y Geraci, S., 2013; p. 699).

Prevención de la osteoporosis.

Para prevenir la osteoporosis, se debe procurar seguir conductas que permitan mantener la masa ósea en un nivel óptimo; esto, aparte de depender de las condiciones genéticas del individuo, que son un factor de riesgo en el que no se puede intervenir directamente, también depende del estilo de vida que se lleve; son factores de riesgo modificables la nutrición inadecuada (ingesta de calcio y proteínas deficiente), actividad física limitada, enfermedades asociadas (tirotoxicosis, síndrome de Cushing, entre otras), ingesta de fármacos o sustancias tóxicas para el hueso (corticoesteroides, anticonvulsivantes, consumo de alcohol, tabaquismo) y la deficiencia de estrógenos (Gambacciani, M. y Levancini, M., 2014; p. 215).

La prevención primaria de la osteoporosis se dirige, entonces, a mujeres con incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad, por la presencia de los factores de riesgo anteriormente citados, pero que no se encuentren con la enfermedad establecida. Hoffman, B. et al (2016) establecieron una guía para la prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, la cual se enumera a continuación:

1. Consejo médico sobre riesgos de osteoporosis.
2. Verificar la presencia de causas secundarias.
3. Para las mujeres mayor o igual a 51 años, fomentar una dieta que contenga calcio 1200mg diarios y vitamina D 800–1000 UI diarias; agregar suplemento si la dieta está incompleta.

4. Recomendar ejercicios regulares de pesas y de fortalecimiento muscular.
5. Aconsejar contra el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol.
6. Evaluar los riesgos de caídas y modificar lo más posible.
7. Medir la altura anualmente.
8. En mujeres mayor o igual a 65 años, recomendar la prueba de densitometría ósea.
9. En mujeres posmenopáusicas de 50 a 65 años, recomendar la prueba de densitometría ósea basado en la presencia de factores de riesgo.
10. En mujeres mayores de 50 años con nueva fractura, recomendar la prueba de densitometría ósea para determinar la gravedad de la enfermedad.
11. Para pacientes con farmacoterapia, realice la prueba de densitometría ósea 2 años después de iniciar la terapia y cada 2 años a partir de ese momento (p. 481).

Sistema cardiovascular.

En mujeres mayores a los 50 años, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal causa de muerte; previo a la transición menopáusica, las mujeres asocian menos factores de riesgo para muerte por causa cardiovascular que los varones, lo cual, según diversas hipótesis, se debe al efecto cardioprotector brindado por los estrógenos, el influye significativamente en los niveles de HDL (Hoffman, B. et al, 2016; p. 483).

Los factores de riesgo cardiovasculares pueden ser no modificables, como antecedente familiar de enfermedad cardiovascular, o pueden ser modificables, como lo es la hipertensión, dislipidemia, obesidad, la diabetes o intolerancia a la glucosa, tabaquismo y hábitos no saludables. Es importante recalcar que primero deben manejarse estos factores, en lugar de administrar terapia hormonal de primera línea. Los factores de coagulación cambian con la edad; los niveles de fibrinógeno, factor VII y el factor inhibidor del activador de plasminógeno - 1 se incrementan, produciendo un estado de hipercoagulabilidad; esto, por su parte, se ha asociado a un aumento en el riesgo de presentación de enfermedad cardiovascular y de enfermedad cerebrovascular (Hoffman, B. et al, 2016; p. 483).

Alteración de las funciones centrales.

Disfunción del sueño.

Se ha observado en diversos estudios clínicos, que la menopausia se asocia con alteración en la calidad del sueño. Hoffman et al (2016) citando a Hollander y colaboradores (2001) establece que:

“Las mujeres en edad reproductiva tardía (...) con mayor incidencia de bochornos, tenían más probabilidades de informar falta de sueño que las mujeres con síntomas vasomotores más bajos” (p.484). De esto se puede interpretar que el síndrome vasomotor es el principal factor causal de las alteraciones en el sueño de las mujeres en transición menopáusica; esta situación se puede agravar por condiciones médicas de fondo como la artritis, síndrome del túnel carpal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, nicturia, frecuencia y urgencia urinaria. Las alteraciones en el sueño pueden inducir la aparición de fatiga, irritabilidad, síntomas depresivos, alteración cognitiva y deterioro en las actividades básicas (Hoffman, B. et al, 2016; pp. 483-484).

Disfunción cognitiva.

En el transcurso de los años, han existido teorías entorno a la asociación entre los niveles de las hormonas sexuales con envejecimiento cerebral y neurodegeneración, tomando especial relevancia el estrógeno; como se mencionó anteriormente, existen receptores estrogénicos distribuidos en el cerebro, donde regulan, a groso modo, procesos de sinaptogénesis y la plasticidad neuronal, inducir la producción del factor de crecimiento similar a la insulina, ejercer protección contra el estrés oxidativo y regular la neurotransmisión (Sassarini, J. y Lumsden, M.; 2015; p.554).

Diversos estudios epidemiológicos sugieren que el inicio tardío de los síntomas relacionados a enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer, en población femenina, se debe al efecto neuroprotector que ejercen los estrógenos durante la vida reproductiva; por eso, al llegar a la menopausia, sea natural o quirúrgica, la depleción estrogénica se asocia con la disfunción mitocondrial, neuroinflamación, declive sináptico, deterioro cognitivo e incremento en el riesgo de aparición de enfermedades relacionadas con la edad, como lo son las patologías citadas. La administración exógena de los estrógenos en animales ovariectomizados, ha mostrado efectos beneficiosos; caso contrario sucede en mujeres humanas, donde se ha demostrado mediante diversos estudios clínicos efectuados en el pasado, que la terapia de reemplazo hormonal estrogénica, no asocia efecto positivo en la cognición al administrarse en mujeres que se encuentran en la postmenopausia tardía y hasta incluso podría deteriorarla aún más, ya sea por efecto directo o por agravamiento de enfermedad de fondo (Zárate, S., Stevensner, T. y Gredilla, R.; 2017; p .2).

La memoria disminuye con la con la edad; aunque no existe relación bien fundamentada con la depleción estrogénica, se han realizado estudios entorno a esta afirmación. Se ha observado que las mujeres en premenopausia han presentado un menor deterioro cognitivo que aquellas, con la misma

edad, que ya se encuentran en la postmenopausia. De acuerdo con Hoffman, B. et al (2016), citando a Henderson y colaboradores (2013), establece que:

En un estudio de 643 mujeres posmenopáusicas sanas que no usaban terapia hormonal, fueron reclutados grupos en etapas tempranas (menos de 6 años después de la menopausia) y tardías (más de 10 años después de la menopausia) (...) se midieron los niveles séricos del estradiol, estrona, progesterona, testosterona libre y SHBG. Los resultados cognitivos fueron medidos, de manera estandarizada, mediante memoria verbal, funciones ejecutivas y la cognición global. Los niveles de esteroides sexuales endógenos no se asociaron a los componentes cognitivos, pero los niveles de la SHBG se asociaron positivamente con la memoria verbal. Los resultados obtenidos de los grupos tempranos y tardíos no difirieron significativamente entre sí, aunque las concentraciones de progesterona se asociaron, de forma positiva, con la memoria verbal y la cognición global en las mujeres del grupo en etapas tempranas (p. 485).

De lo anterior se puede interpretar que los estrógenos, en sí, no tienen efecto sobre la cognición si se administran en etapas avanzadas de la menopausia, sino que el rol estaría desempeñado por la progesterona; es la segunda hormona sexual más importante, que, al igual que con los estrógenos, sus receptores se encuentran en el cerebro y todos los tipos de células neuronales; sus principales funciones consisten en la regulación del desarrollo neuronal de células de Purkinje en cerebro, la diferenciación y la proliferación de oligodendrocitos, la sinaptogénesis y la plasticidad neuronal e interviene en el daño cerebral, lesión traumática cerebral y desmielinización (Zárate, S., Stevnsner, T. y Gredilla, R.; 2017; p. 3).

Síndrome genitourinario.

Similar a los síntomas vasomotores, el síndrome genitourinario es una de las condiciones más frecuentes durante la transición menopáusica y que afecta negativamente la calidad de vida de las mujeres en esta etapa. A nivel pélvico, se puede encontrar receptores estrogénicos y progestágenos de alta afinidad en vulva, vagina, vejiga, uretra, musculatura de piso pélvico y tejidos endopélvicos, los cuales durante la menopausia se ven afectados por la depleción estrogénica, que provoca la aparición de cambios estructurales que producen síntomas molestos y que, por ende, afectan la vida cotidiana de población femenina en etapas avanzadas de la vida (Hoffman, B. et al, 2016; p. 486). A continuación, se establecen los principales signos y síntomas del síndrome genitourinario:

Signos del síndrome genitourinario.

1. Reabsorción del labio menor.
2. Introito estrecho.
3. Ausencia de marcas en el himen.
4. Palidez o eritema tisular.
5. Eversión uretral.
6. Prolapso uretral.
7. Meato uretral prominente.
8. Infección del tracto urinario recurrente.
9. Ausencia de pliegues.
10. Tejido frágil o fisurado.
11. Hemorragias petequiales.
12. Secreciones vaginales abundantes.
13. Poca elasticidad. (Hoffman, B. et al, 2016; p. 486).

Síntomas del síndrome genitourinario.

1. Sequedad vaginal.
2. Poca lubricación.
3. Dispareunia.
4. Sangrado postcoital.
5. Poca excitación/orgasmo/deseo.
6. Irritación/ardor/prurito vulvovaginal.
7. Disuria.
8. Urgencia y frecuencia urinaria. (Hoffman, B. et al, 2016; p. 486).

Con respecto a las características y síntomas que presenta el síndrome genitourinario, Sassarini, J. y Lumsden, M. (2015) establecen que:

Los síntomas vasomotores son aparentes 4-5 años después de la menopausia y los cambios objetivos así como las quejas subjetivas se encuentran presentes en 25-50% de todas las mujeres postmenopáusicas. Los síntomas incluyen sequedad vaginal (75%), dispareunia (38%), prurito, ardor y dolor (15%) (p.552).

En base a lo anterior, se establece que el síntoma más frecuente del síndrome genitourinario es la sequedad vaginal; esto se debe a que, como consecuencia de la depleción estrogénica que ocurre durante la menopausia, existe reducción de los niveles de colágeno en el epitelio vaginal, que lleva a disminución de la elastina y adelgazamiento de la pared vaginal, tomando una apariencia pálida, delgada y con poca o nula elasticidad, que desencadena la aparición de prurito y ardor en esa zona. Al reducirse la cantidad de secreciones vaginales y la elasticidad, las mujeres están más propensas al trauma y dolor durante o después del coito, situación que se conoce como dispareunia, que es el segundo síntoma más frecuente del síndrome genitourinario y que afecta la calidad de vida sexual o intensifican los trastornos sexuales preexistentes (Sassarini, J. y Lumsden, M.; 2015; p.552).

Diversos estudios demuestran que la prevalencia del síndrome genitourinario aumenta conforme avanza la transición menopáusica; en un estudio tipo encuesta, citado por Al-Safi, Z. y Santoro, N. (2014), se observó que la prevalencia progresa de 4% en la perimenopausia temprana a 21% en la perimenopausia tardía a 47% en los tres años siguientes al último ciclo menstrual. Además, se ha observado que las mujeres hispanas son las que reportan mayor número de casos; sin embargo, esto también depende de la zona geográfica en la que se encuentren; de acuerdo con el estudio cohorte SWAN, cuyos resultados también fueron citados por Al-Safi, Z. y Santoro, N. (2014), se reportó mayor sequedad vaginal en mujeres centroamericanas en comparación con mujeres dominicanas, puertorriqueñas, cubanas y suramericanas (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; pp. 907).

Para valorar pacientes con síndrome genitourinario, es importante contar con historia clínica y examen físico; con ambas, se debe descartar otras etiologías no relacionadas a los estrógenos, que también asocian quejas entorno a la zona vulvovaginal, como la dermatitis de contacto, hiperplasia escamosa o el liquen escleroso. La examinación microscópica de frotis vaginal también es útil para valorar el índice de maduración vaginal, con la proporción de células parabasales intermedias y de las células escamosas superficiales. A diferencia de los síntomas vasomotores, que resuelven sin la necesidad de intervención farmacológica, el síndrome genitourinario no va a mejorar si no se inicia con el tratamiento estrogénico y tiende a cronificar (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; p. 907).

Terapia de reemplazo hormonal

La terapia de reemplazo hormonal es un tratamiento que se brinda a las mujeres durante la etapa postmenopáusicas, con el propósito de proveer alivio a los síntomas característicos de este proceso, y, por lo tanto, producir mejoría en la calidad de vida. Clásicamente, consiste en la administración exógena de las hormonas sexuales esteroideas, el estrógeno y la progesterona, que fisiológicamente disminuyen, como parte del envejecimiento del aparato reproductor femenino (Vargas, V., Acosta, G., Moreno, M., Vargas, V., Flores, K., Tovar, J., 2013; p. 252).

Cualquier mujer en edad avanzada puede recibir la terapia de reemplazo hormonal, siempre que la mujer tenga un amplio conocimiento sobre los beneficios y los riesgos que conlleva su uso y que dé su consentimiento. El médico que prescribe la terapia de reemplazo hormonal debe realizar un estudio sobre factores de riesgo que podrían influir, de manera negativa, en la administración (edad, momento de aparición de la menopausia, impacto en la calidad de vida, antecedentes personales y familiares) y comunicar la existencia de terapias alternativas, que pueden ser farmacológicas (sea hormonal o no hormonal) o no farmacológicas (estilos de vida, suplementos herbales, relajación); no se necesita la realización de estudios complementarios para prescribirla (Sood, R., Faubion, S., Kuhle, C., Thielen, J. y Shuster, L., 2014; p. 48).

Se estima, de acuerdo con diversos estudios clínicos, que el momento más indicado para iniciar la terapia de reemplazo hormonal es durante los primeros diez años del comienzo de la menopausia o antes de los 60 años, ya que no solo brinda alivio a los síntomas vasomotores y genitourinarios, sino que, además, tiene efectos positivos en la salud cardiovascular, la cognición y el hueso (Sood, R. et al, 2014; pp. 48-49).

Como se mencionó previamente, la terapia de reemplazo hormonal consiste en la administración de hormonas sexuales esteroideas, los estrógenos y los progestágenos, de manera local o sistémica. Existen dos maneras de suministrarla, que depende de las condiciones anatómicas de la mujer, que son el estrógeno en monoterapia en mujeres histerectomizadas y la combinación del estrógeno y la progesterona en mujeres no histerectomizadas; esto se debe a que la progesterona inhibe los efectos proliferativos de los estrógenos en el endometrio (Brunton, L., Hilal-Dandan, R. y Knollmann, B., 2019; p. 825).

La elección del estrógeno y la progesterona, la ruta de administración, la dosis y el intervalo de administración debe ser individualizada, tomando en cuenta los antecedentes y las preferencias de la mujer. La dosis efectiva del estrógeno debe ser la más baja posible; la terapia clásica consiste en

0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados y 2.5-5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona (Katzung, B., 2019; p. 726).

Toda mujer que inicie terapia de reemplazo hormonal, debe contar con supervisión médica, por al menos unos pocos meses, para valorar la respuesta de los síntomas, la tolerancia y el ajuste de la dosis; una vez estable, se recomienda supervisión médica anual para realizar examinación de los senos, mamografía, examinación pélvica, valoración de los síntomas menopáusicos, revisión de los problemas de salud, discusión de nuevos hallazgos y reevaluación de las preferencias de la mujer. En la actualidad, la práctica clínica sigue utilizando la terapia de reemplazo hormonal por el menor tiempo posible, con el propósito de solo influir en los síntomas vinculados a la menopausia y evitar posibles efectos adversos. Se ha considerado aceptable la extensión de su uso para mujeres con alto riesgo de fracturas osteoporóticas (donde las terapias alternativas no son apropiadas o toleradas), siempre conociendo el riesgo que conlleva; también se considera aceptable extenderlo en mujeres que así lo desean (Sood, R. et al, 2014; pp. 54-55).

Indicaciones de la terapia de reemplazo hormonal

Las indicaciones para el uso de la terapia de reemplazo hormonal son relativamente pocas en la actualidad. De acuerdo con la Sociedad Norteamericana de la Menopausia (2017), las indicaciones aprobadas por la FDA son: los síntomas vasomotores, los síntomas genitourinarios, la prevención de la pérdida de hueso y el hipoestrogenismo prematuro (p. 731). Parra, M., Lagos, N., Levancini, M., Villarroel, M., Pizarro, E., Vanhauwaert, P., Velasco, S., Fernández, M., Gambacciani, M., Biglia, N., Cagnacci, A., Caruso, S., Cicinelli, E., De Leo, V., Di Carlo, C., Farris, M., Gambera, A., Guaschino, S., Lanzone, A., Paoletti, A., Russo, N., Vicariotto, F., Villa, P., Volpe, A., Lavin, P., López, M., Campusano, C., Barriga, P. y Brantes, S. (2018), además de las mencionadas con anterioridad, incluyen otras indicaciones relativas, como lo son alteraciones en la calidad de vida, libido, estado anímico y sueño, así también como la atrofia, en general, de piel, tejido conectivo, discos vertebrales, entre otros; todas ellas quedan a criterio médico y a la decisión de la mujer a la cual se le administrará (p. 544).

Contraindicaciones de la terapia de reemplazo hormonal

Las contraindicaciones para la administración de la terapia de reemplazo hormonal son diversas y se vinculan principalmente con el sistema cardiovascular y componentes del aparato reproductor femenino. De acuerdo con Parra, M. et al (2018), en su artículo sobre las “Recomendaciones 2018 de la Unidad de Endocrinología Ginecológica de Clínica Alemana de Santiago – Sociedad Italiana de la Menopausia – Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica” y a Hoffman, B et al (2016) las principales contraindicaciones son:

Contraindicaciones absolutas para iniciar o mantener una terapia con estrógenos.

1. Sangrado uterino anormal inexplicado.
2. Neoplasia estrógeno-dependiente activa o sospechada (endometrio, ovario).
3. Antecedente, sospecha o actual cáncer de mama.
4. Antecedente o actual tromboembolismo de origen venoso.
5. Antecedente o actual tromboembolismo de origen arterial.
6. Hepatopatía aguda (Enfermedad hepática activa o función hepática comprometida).
7. Embarazo conocido o sospechoso.
8. Hipersensibilidad a los fármacos o excipientes.
9. Porfiria cutánea. (Parra, M. et al, 2018; pp. 547-548 y Hoffman, B. et al, 2016; p. 495).

Contraindicaciones relativas para iniciar una terapia con estrógenos.

1. Lupus eritematoso sistémico.
2. Demencia.
3. Enfermedad de la vesícula biliar.
4. Hipertrigliceridemia.
5. Antecedente de ictericia colestásica.
6. Hipotiroidismo.
7. Retención de líquidos junto con insuficiencia cardíaca o renal.
8. Hipocalcemia severa.
9. Antecedente de endometriosis.
10. Hemangiomas hepáticos

11. Negación personal. (Parra, M. et al, 2018; pp. 547-548 y Hoffman, B. et al, 2016; p. 495).

Farmacología de los compuestos utilizados en la terapia de reemplazo hormonal

Estrógenos.

El estrógeno es una hormona sexual esteroidea, que es importante para el desarrollo fisiológico de la población femenina (interviene en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios durante la pubertad, controla la función reproductiva y regula el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, entre otros). Es una sustancia predominantemente endógena, producida principalmente por los ovarios, pero también se produce en las glándulas suprarrenales y algunos tejidos periféricos en cantidades pequeñas; ejerce su función al interactuar con el receptor específico, esté ligado o no a éste (Brunton, L., et al, 2019; p. 803).

Los principales estrógenos producidos en el organismo son el 17β -estradiol (E2), la estrona (E1) y el estriol (E3). El estradiol es el más activo de los tres y se sintetiza directamente en el ovario; la estrona puede producirse en el ovario en pequeñas cantidades; sin embargo, gran parte de la estrona y el estriol se producen en el hígado o en tejidos periféricos. Los estrógenos se dividen en naturales, como los estrógenos endógenos y los ésteres, y en semisintéticos o sintéticos, que se crean a partir de la modificación química de un estrógeno natural de cualquier origen (Katzung, B., 2019; p. 722).

Receptores de estrógenos.

Los receptores estrogénicos (RE) son miembros de una familia de receptores que se encuentran ubicados en la membrana nuclear. Son factores de transcripción, que se encuentran distribuidos en casi todos los tejidos del organismo y se dividen en el receptor estrogénico α (RE α), codificado por el gen ESR1, y el receptor estrogénico β (RE β), codificado por el gen ESR2; poseen una secuencia de aminoácidos en común y presentan diferencias significativas en los sitios de unión al ligando y en los sitios de transactivación, lo que genera disparidad en el tipo de respuesta a los estrógenos y en la función fisiológica de cada uno (Brunton, L. et al, 2019; p. 809); la ubicación de los receptores estrogénicos se detalla a continuación:

- **Receptor estrogénico alfa:** Se encuentran en todo el aparato reproductor (útero, vagina y ovarios), glándula mamaria, hipotálamo, células endoteliales y músculo liso vascular.
- **Receptor estrogénico beta:** Se encuentran en ovario, pulmón, cerebro, huesos y vascular.

Estructura de los estrógenos.

El estrógeno es un esteroide conformado por la unión de tres anillos ciclohexanos (A-B-C) y un anillo ciclopentano (D), con 18 átomos de carbono (C18) y un anillo fenólico A, que es el encargado de la unión con el RE α y el RE β ; además, poseen un grupo hidroxilo en la posición C3 y un grupo β -hidroxi o un grupo cetona en la posición C17 del anillo D; cada estrógeno, sea natural o sintético, presenta una variante en la estructura química, que lo diferencia del resto, por las propiedades que le confiere (Brunton, L. et al, 2019; p. 803).

El estrógeno más potente del ser humano es el 17 β -estradiol, que se caracteriza por la presencia de un grupo hidroxilo en la posición C17. Los estrógenos equinos asocian uno o dos enlaces extra en el anillo B (equilina-equilenina), que provoca aumento de la actividad estrogénica. El etinilestradiol posee un grupo etinil en la posición C17, que mejora la tolerancia oral, debido a que no experimenta metabolismo hepático de primer paso (Kuhl, H., 2005; pp. 6-7).

Mecanismo de acción.

El estrógeno que se encuentra en torrente sanguíneo o en líquido intersticial se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), con el propósito de transportarse a la membrana plasmática de las células diana e ingresar al medio por difusión pasiva; una vez dentro de la célula, el estrógeno se une a cualquiera de los dos receptores estrogénicos, RE α o RE β , induciendo la desestabilización y el cambio en la conformación del receptor asociado; todo lo anterior conduce a una dimerización del complejo receptor-hormona resultante, que puede ser una homodimerización (RE α -RE α o RE β -RE β) o una heterodimerización (RE α -RE β), que se unen a los elementos de respuesta a estrógenos (ERE), ubicados en la región promotora del gen blanco, para regular la transcripción (Brunton, L. et al, 2019; p. 809).

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Existen preparaciones exógenas del estradiol, estrona y estriol, que pueden administrarse por la vía oral, transdérmica, parenteral o tópica; todas las preparaciones son lipofílicas, pero tienen una

aceptable solubilidad en agua. Gran parte de los estrógenos se unen a las proteínas plasmáticas: el 37% del estradiol se encuentra unido con alta afinidad a la SHBG, el 61% se encuentra unido con baja afinidad a la albúmina y aproximadamente, del 1-2% se encuentra libre; por otro lado, el 16% de la estrona se encuentra unida a la SHBG y el 80% se encuentra unida a la albúmina; por último, cerca del 1% del estriol se encuentra unido con baja afinidad a la SHBG, el 91% se encuentra unido a la albúmina y el 8% se encuentra libre (son biológicamente activos los que se unen a la albúmina y los que se encuentran en forma libre). Los ésteres y estrógenos sintéticos (como etinilestradiol), se unen, en aproximadamente un 99%, a la albúmina, lo que provoca que su vida media sea extensa (Kuhl, H., 2005; pp. 9-10).

La vía oral es la más común para la administración del estradiol; para ella, existen preparaciones micronizadas y no micronizadas, que se diferencian por cómo pasan a través del hígado, ya que la micronizada supera, por su rápida absorción, el metabolismo de primer paso hepático, mientras que la no micronizada experimenta este metabolismo. La vía transdérmica es la segunda más utilizada, principalmente para evitar los efectos del metabolismo de primer paso hepático (Brunton, L. et al, 2019; p. 810); la Tabla 6 compara los efectos hepáticos de vía oral y vía transdérmica (Ver Anexo #6).

En el hígado, el estradiol se transforma a la estrona por la influencia de la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que posteriormente se transforma a estriol, que es el principal metabolito urinario, por una 16α -hidroxilación y 17 -cetoreducción. Una baja proporción de estrona o estradiol se oxida a los 2-hidroxicatecoles por acción de la CYP3A4 en el hígado y CYP1A en tejidos extrahepáticos o a 4-hidroxicatecoles por acción de la CYP1B1 en sitios extrahepáticos, que son inactivados por la catecol-O-metiltransferasa; todos estos metabolitos se excretan por orina o por bilis. Algunos de los sulfatos y los glucurónidos que se forman durante el metabolismo, se excretan mediante la bilis, que ingresa al intestino, se hidroliza por influencia de las enzimas bacterias, y son absorbidos a la circulación enterohepática, logrando así, que la vida media de los estrógenos se extienda (Brunton, L. et al, 2019; pp. 810-811).

Progestágenos.

La progesterona es una hormona sexual esteroidea, necesaria para el adecuado funcionamiento de los órganos del tracto reproductor (cérvix, útero, tubas uterinas), el sistema nervioso central, la hipófisis y las glándulas mamarias; se sintetiza en el ovario y glándulas suprarrenales. Forma parte

de un conjunto de compuestos conocidos como los progestágenos (también llamados progestinas), que son principalmente de origen sintético y presentan características, estructurales y funcionales, similares a la progesterona endógena; lo que confiere la actividad progestágena a estos compuestos es la presencia de un grupo 3-ceto y doble enlace entre C4 y C5 en el anillo A; se clasifican en los derivados de la progesterona, derivados de 19-norprogesterona, derivados de 19-nortestosterona y derivados de espironolactona (Kuhl, H., 2011; p. 160).

Mecanismo de acción.

Al igual que los estrógenos, los progestágenos entran a la célula diana y se unen a los receptores de progesterona, A (RPA) o B (RPB), que se encuentran en el citoplasma o el núcleo celular. Una vez dentro, inducen la desestabilización y el cambio conformacional del receptor asociado; todo lo anterior conduce a una dimerización del complejo receptor-hormona resultante, que puede ser una homodimerización (RPA-RPA o RPB-RPB) o una heterodimerización (RPA-RPB), que se unen a los elementos de respuesta a progesterona (ERP), para regular la transcripción (Katzung, B., 2019; p. 729).

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Independientemente de la vía de administración, la progesterona se absorbe rápidamente luego de su aplicación y posee una vida media de aproximadamente cinco minutos. En el plasma, se une a la albúmina, la globulina fijadora de corticoesteroides y, en menor grado, la SHBG; el porcentaje de progesterona y progestágenos que se une a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 90% (Brunton, L. et al, 2019; p. 815).

Requiere de solo un paso por el hígado para metabolizarse casi en su totalidad; con el propósito de evitar algún tipo de conflicto con la administración del fármaco por vía oral, se han desarrollado diversas preparaciones micronizadas a dosis elevadas; se metaboliza en el pregnanediol, se conjuga con ácido glucurónico y posteriormente se excreta por la orina; los progestágenos sintéticos tienen una vida media más prolongada y se eliminan por la orina (Katzung, B., 2019; pp. 727-729).

Efectos positivos y negativos de la terapia de reemplazo hormonal

Efecto sobre los síntomas vasomotores.

Los síntomas vasomotores pueden, por sí solos, resolver sin la necesidad de intervención de tipo farmacológica o no farmacológica, sin que esto represente riesgo para la mujer postmenopáusica. En las mujeres que deciden buscar ayuda médica para aliviar estos síntomas, se recomienda como agente de primera línea, la terapia de reemplazo hormonal con o sin progestágenos (que se decide por la condición anatómica individual de cada paciente), siendo el tratamiento más efectivo por su origen en la depleción estrogénica, característica de la menopausia. Dejando a un lado la pésima reputación que obtuvo luego de la publicación del estudio WHI y el Million Women, ambos del 2003, en la actualidad, los resultados de estudios clínicos más recientes, han provocado que varias sociedades encargadas de información entorno a la menopausia, establecieran un consenso mundial en el año 2013, en donde se propuso que: “la terapia de reemplazo hormonal es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores asociados con menopausia a cualquier edad, en donde los beneficios superan los riesgos si se administra en mujeres sintomáticas antes de los 60 años o dentro de los primeros 10 años de iniciada la menopausia” (Sassarini, J y Lumsden, M, 2015; p. 552).

Para el tratamiento de los síntomas vasomotores, tanto el estradiol oral, a dosis de 0.625 mg o 1.25 mg, como el estradiol transdérmico, a dosis de 100 mg, son lo suficientemente efectivas para lograr una mejoría considerable. Además, el estradiol en otras presentaciones, como la variante en gel de 1.25 g/día (con 0.75 mg de estradiol) y la variante en gel de 2.5 g/día (1.5 mg de estradiol) provocaron rápida mejoría de los síntomas moderados a severos, siendo de 67% a las 5 semanas y 76% a las 12 semanas en la primera variante, y de 69% a las 5 semanas y 81% a las 12 semanas en la segunda variante (Kuhl, H., 2005; p. 15).

Con el uso de la terapia de reemplazo hormonal, se logra una disminución de la frecuencia y la severidad de los síntomas vasomotores en aproximadamente un 70%, en un período de un mes. Sin embargo, diversos especialistas aún no pierden su temor por el pequeño incremento en el riesgo de aparición de enfermedades que puedan comprometer el bienestar de la mujer, como por ejemplo, la trombosis venosa profunda, enfermedad cerebrovascular, cáncer de seno y eventos coronarios; este último no ocurre en mujeres con histerectomía, es decir, que usan estrógenos en monoterapia. Otros efectos adversos que pueden tomar lugar pero que no comprometen la vida son las náuseas, vómitos, cefalea, alteraciones en el peso corporal, prurito, rash y colecistitis (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; p. 910).

Efecto sobre la osteoporosis y el riesgo de fracturas.

Con el inicio de la menopausia y, por ende, la disminución gradual de los niveles de estrógenos, se produce disminución de la densidad mineral ósea, que conduce a un incremento en la prevalencia de osteoporosis, que va en aumento a través del período postmenopáusico. Inicialmente, el manejo está dirigido a la prevención primaria, con corrección de estilos de vida inadecuados, como el uso de tabaco, los déficits nutricionales (principalmente de vitamina D y proteínas) y el sedentarismo. Si al mejorar los factores de riesgo no se logra frenar la aparición de osteoporosis, existen diversos fármacos útiles para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y algunas no vertebrales, en caso de ser necesario, como lo son los bifosfonatos, el denosumab, los péptidos de la hormona paratiroidea, el raloxifeno y el ralenato de estroncio; sin embargo, estos fármacos son poco tolerados, por lo que algunas mujeres no cumplen con el esquema (Sassarini, J y Lumsden, M, 2015; pp. 553-554).

La terapia de reemplazo hormonal, a pesar de que previene la pérdida de hueso durante la etapa postmenopáusica temprana, no se recomienda como tratamiento de primera línea para prevenir la osteoporosis ni para reducir el riesgo de fracturas, debido a que los riesgos superan los beneficios; esto principalmente se debe a la preocupación que generaron los resultados del estudio WHI y el Million Women; sin embargo, la Sociedad Internacional de la Menopausia junto a otras sociedades científicas, han realizado diversas revisiones al respecto; en la “Declaración del Consenso Global sobre la Terapia Hormonal Menopáusica”, avalado por la Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva, la Federación de Menopausia del Pacífico de Asia, la Sociedad de Endocrinología, la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia, la Sociedad Internacional de Menopausia, la Fundación Internacional de Osteoporosis y la Sociedad Norteamericana de Menopausia, se aclaró que “la terapia de reemplazo hormonal es efectiva para la prevención de fracturas vinculadas a la osteoporosis en una mujer con factores de riesgo antes de los 60 años o en los primeros 10 años posterior al inicio de la menopausia”; sin embargo, queda a criterio médico y deben efectuarse las valoraciones necesarias para identificar un posible efecto adverso no deseado (Gambacciani, M. y Levancini, M., 2014; p. 216).

El uso de la terapia de reemplazo hormonal para la preservación adecuada del hueso debe ser a largo plazo; por esto, se considera su utilización en mujeres con riesgo de fractura osteoporótica, en caso de que otros fármacos no sean tolerados, estén contraindicados, o el riesgo-beneficio no es favorable. Sus principales efectos consisten en la preservación e incremento de la densidad mineral

ósea en cuello femoral, columna lumbar y antebrazo; ensayos clínicos aleatorizados demostraron, además, que la terapia de reemplazo hormonal se asocia a reducción de hasta un 30% de fracturas vertebrales y no vertebrales. Cuando se pone fin a la terapia, se pierde el efecto protector sobre el hueso, aunque puede permanecer cierto grado por un tiempo indefinido; sin embargo, si la mujer continua en alto riesgo de fractura osteoporótica, se debe iniciar con terapia conservadora del hueso (Gambacciani, M. y Levancini, M., 2014; pp. 216-217).

De acuerdo con evidencia de diversos ensayos aleatorizados, incluyendo el WHI, se estableció que el esquema estándar de la terapia de reemplazo hormonal (estrógenos equinos conjugados por vía oral 0.625 mg, estradiol oral 2 mg o parches transdérmicos 50 mcg) son efectivas para el control del hueso y la prevención de fracturas (Sassarini, J y Lumsden, M, 2015; p. 554).

Una gran parte de las mujeres durante la menopausia que, por razones específicas, se encuentran utilizando terapia de reemplazo hormonal, tienden a abandonar el tratamiento debido a los efectos adversos que produce; esto conduce a una pérdida de la protección en el hueso y, por lo tanto, a un incremento en el riesgo de fracturas, debido a que los efectos conservadores se mantienen por pocos años. Para no permitir que esto ocurra, diversos estudios clínicos han valorado el uso de dosis baja y ultrabaja de estrógenos, que han demostrado efectividad, ya que disminuyen la tasa de recambio óseo en aproximadamente un 30% y se asocian con incremento de la densidad ósea. La siguiente tabla muestra la comparación entre la dosis estándar, la baja y ultrabaja de estrógenos (Anexo #7). Lo anterior se fortalece con los resultados obtenidos del estudio Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE), que demostró que la utilización de dosis bajas de estrógenos equinos conjugados (0.45 y 0.3 mg por día), con o sin una dosis baja de acetato de medroxiprogesterona (1.5 mg por día), reduce la tasa de recambio óseo y previene la pérdida de la densidad mineral ósea de columna y cadera (Gambacciani, M. y Levancini, M., 2014; p. 217).

Efectos sobre el síndrome genitourinario.

Los síntomas genitourinarios son frecuentes durante la menopausia, generan disconformidad y afectación de la calidad de vida; aproximadamente el 50% de las mujeres en etapa postmenopáusica experimentan síntomas del síndrome genitourinario y de estas, solo el 25% buscan opciones para tratamiento; por lo tanto, corresponde a una condición infradiagnosticada e infratratada (Sood, R. et al, 2014; p. 51).

La terapia de reemplazo hormonal, es entonces, de los fármacos utilizados en primera línea para el tratamiento de los síntomas vulvares y vaginales asociados a la menopausia, por vía tópica, que, de acuerdo con una revisión realizada por Cochrane, todas las presentaciones tópicas (cremas, gel, óvulos, pesarios, anillo vaginal) tienen la misma efectividad (Sassarini, J y Lumsden, M, 2015; p. 552).

De acuerdo con Sood, R. et al (2014) establecen, sobre los efectos de la terapia estrogénica local en vagina que:

La terapia estrogénica tópica mejora el grosor, elasticidad, lubricación y flujo sanguíneo vaginal, afecta favorablemente el pH y la microflora vaginal y mejora la respuesta sexual. Alivia la resequedad vaginal, el dolor, la irritación, el prurito y la dispareunia (...) también alivia síntomas urinarios asociados con atrofia, particularmente incontinencia de esfuerzo e infecciones del tracto urinario recurrentes (p. 51).

El estrógeno administrado localmente sobre el epitelio vaginal, se absorbe rápidamente hacia la circulación sistémica durante las etapas iniciales, debido a que la mucosa aún se encuentra afectada y es lo suficientemente delgada como para permitir el paso; conforme se va engrosando la mucosa, la absorción se reduce. Sin embargo, debido a que las dosis administradas por esta vía son bajas, no se necesita de protección contra la proliferación endometrial, razón por la cual, no se combinan con los progestágenos (Sood, R. et al, 2014; p.51). A pesar de que lo anteriormente mencionado ha sido plasmado en diversos estudios clínicos, como el WHI, no se debe confiar en que el endometrio esté seguro en todos los casos y ante la presencia de cualquier sangrado uterino, deben realizarse los análisis correspondientes (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; p. 910).

La administración oral de estrógenos para el tratamiento del síndrome genitourinario también se encuentra aprobada por la FDA, pero diversos estudios clínicos recomiendan su utilización solo en casos donde la aplicación tópica no mejore los síntomas; si las circunstancias conducen al uso de estrógenos por la vía oral, se recomienda utilizar la dosis más baja en intervalos de tiempo más espaciados, con el fin de obtener resultados satisfactorios y pocos efectos adversos sistémicos (Al-Safi, Z. y Santoro, N., 2014; p. 910).

Efectos sobre el sistema cardiovascular.

Coronariopatía.

Las mujeres jóvenes poseen “protección cardiovascular”, inducida por los estrógenos; al entrar en la transición menopáusica, esta protección se va perdiendo poco a poco, hasta que el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular coronaria es igual al riesgo de la población masculina. Diversos estudios sugieren que el uso de la terapia de reemplazo hormonal disminuye la incidencia de la enfermedad cardiovascular, al demostrarse que disminuye los niveles de LDL, incrementa los niveles de HDL, promueve la vasodilatación y reduce la aterosclerosis; sin embargo, afecta otros factores de riesgo cardiovascular, que inducen la aparición de las enfermedades cardiovasculares, como el incremento de los triglicéridos, factores de coagulación y proteína C reactiva (Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J.L., Fauci, A., Longo, D.L y Loscalzo, J., 2016; p. 2385).

Diversos ensayos clínicos y estudios observacionales han demostrado que el inicio de la terapia de reemplazo hormonal antes de los 60 años o durante los primeros 10 años de la menopausia, lleva a una disminución en el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular y de la tasa de mortalidad al enlentecer el desarrollo de la placa de ateroma; por otro lado, si se inicia la terapia de reemplazo hormonal después de los 60 años o más de 10 años del inicio de la menopausia, no confiere ningún tipo de beneficio e incluso puede incrementar el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular y de la tasa de mortalidad (Sood, R. et al, 2014; pp. 49-50).

Tromboembolismo venoso.

El tromboembolismo venoso es una complicación severa, que se vincula al uso de la terapia de reemplazo hormonal. Consiste en la formación de coágulos, a nivel del sistema venoso profundo, que pueden actuar localmente (produciendo edema, eritema, calor, dolor) o pueden desprenderse y migrar, por el torrente sanguíneo, a otras zonas del cuerpo (conocidos como émbolos); típicamente ocurre a nivel de la pelvis y las extremidades inferiores. Su incidencia en mujeres mayores de 50 años es de 1 a 2 casos por cada 10 000 mujeres por año (Bińkowska, M.; 2014; p. 267). Los factores de riesgo comúnmente asociados se enumeran a continuación:

Genéticos:

1. Mutación del factor V de Leiden (menor o igual a 5% de la población caucásica).
2. Mutación del gen de protrombina G20210A (en 2% de la población caucásica).
3. Deficiencia de la proteína C.
4. Deficiencia de la proteína S.

5. Deficiencia de antitrombina.
6. Disfibrinogenemias. (Bińkowska, M.; 2014; p. 268).

Adquiridas:

1. Edad.
2. Antecedente de trombosis venosa.
3. Sobrepeso u obesidad.
4. Cáncer de cualquier tipo.
5. Inmovilidad.
6. Cirugía.
7. Infección.
8. Venas varicosas extensas.
9. Tabaquismo.
10. Embarazo y período postparto.
11. Anticonceptivos orales.
12. Terapia de reemplazo hormonal. (Bińkowska, M.; 2014; p. 268).

Como se observó en el apartado “Contraindicaciones de la terapia de reemplazo hormonal” del presente capítulo, es una contraindicación absoluta de la administración de la terapia de reemplazo hormonal por vía oral, la existencia de tromboembolismo de origen venoso tanto en el pasado como en el presente; esto se debe a que la terapia de reemplazo hormonal, por sí sola, incrementa de 2 a 4 veces el riesgo de los eventos tromboembólicos (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda); el incremento o no en el riesgo de tromboembolismo venoso depende del estrógeno que se utiliza, su dosis y su vía de administración, y la progesterona que se utiliza (Sood, R. et al, 2014; p. 50).

Tipo de estrógeno.

Hasta la fecha, existen muy pocos estudios que comparan los efectos de los estrógenos utilizados para la terapia de reemplazo hormonal, y los que existen se basan en el 17 β -estradiol micronizado (principal en Europa) y estrógenos equinos conjugados (principal en Estados Unidos) (Bińkowska, M., 2014; pp. 268-269).

En dos estudios citados por Bińkowska, M. (2014), se determinó un incremento en el riesgo de aparición de tromboembolismo venoso en mujeres que utilizaban estrógenos equinos conjugados, mientras que no se documentó incremento con los estrógenos esterificados; en mujeres que usaron los estrógenos equinos conjugados se encontró cierto mayor índice de resistencia a la proteína C; sin embargo, no existen más estudios comparativos que apoyen este mecanismo. En general, faltan más estudios entorno a la farmacocinética de los estrógenos (Bińkowska, M., 2014; p. 269).

Ruta de administración de estrógeno.

La administración de los estrógenos por vía oral se asocia a mayor riesgo, en comparación con otras rutas, de tromboembolismo venoso, que se debe a un incremento en la producción de factores de la coagulación en plasma y de la proteína C reactiva del factor proinflamatorio, por el efecto del primer paso hepático; además, se ha observado disminución en la concentración de antitrombina e incremento de la resistencia para la proteína C reactiva (Bińkowska, M., 2014; p. 269).

Dosis estrogénica.

La terapia con estrógenos por vía oral asocia mayor riesgo de que se presente el primer episodio de tromboembolismo venoso, dependiendo de la dosis utilizada; caso contrario ocurre, al menos, con la terapia con estrógenos por vía transdérmica. En el estudio WHI se determinó que la terapia combinada (estrógenos equinos conjugados 0.625 mg + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg) asocia incremento en el riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas venosas, mientras que el grupo que recibía estrógenos en monoterapia, no presentaba estos efectos; sin embargo, en los estudios posteriores, se determinó que ambos regímenes, por igual, asociaban incremento en el riesgo, dependiendo de la dosis de estrógenos utilizada (Bińkowska, M., 2014; pp. 269-270).

Tipo de progesterona.

Como continuación a lo anterior (que la terapia de reemplazo hormonal combinada aumentaba el riesgo de tromboembolismo venoso y no solo los estrógenos en monoterapia), se ha evidenciado que los progestágenos se vinculan con el incremento en el riesgo de aparición de tromboembolismo venoso; esto va a depender, principalmente, de la fuerza de actividad y de la unión al receptor de progesterona en las paredes de los vasos sanguíneos (Bińkowska, M., 2014; p. 270).

Diversos estudios realizados en el pasado han investigado sobre los efectos de los progestágenos; el estudio prospectivo de cohorte Etude Epidémiologique de l'Education Nationale (E3N) concluyó

que ni la progesterona micronizada ni los pregnanos tuvieron participación en el tromboembolismo; por otro lado, los no pregnanos (como el acetato de nomogestrol y la promegestona) incrementaron el riesgo de tromboembolismo venoso sin importar el estrógeno que se utilizara. Por otro lado, el estudio de la Million Women concluyó que el acetato de medroxiprogesterona era el que elevaba marcadamente el riesgo de tromboembolismo venoso (Bińkowska, M., 2014; pp. 270-271).

Enfermedad cerebrovascular.

De acuerdo con diversos ensayos clínicos y estudios observacionales, la terapia con estrógenos y progestágenos incrementa el riesgo de aparición de enfermedad cerebrovascular, principalmente de tipo isquémico. Diversos estudios han relacionado a la edad de la mujer con la aparición de esta patología, pero hasta la fecha no existen datos que respalden esta afirmación; lo que sí se encuentra comprobado, es que tanto la forma en que se administra la terapia de reemplazo hormonal (la dosis, la vía, el tipo) como la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión) contribuyen a la aparición de la enfermedad cerebrovascular (Sood, R. et al, 2014; p. 50).

El estrógeno, por vía oral, se asocia con el incremento en la síntesis de proteínas de coagulación por efecto del metabolismo de primer paso hepático; esto induce un estado de hipercoagulabilidad y por ende, predispone a la formación de coágulos, que pueden desprenderse y viajar por el torrente sanguíneo a los vasos cerebrales; una vez ahí, los coágulos obstruyen el flujo sanguíneo del cerebro, lo que promueve la aparición de sangrado venoso e infarto (Shekhar, S., Travis, O., He, X., Roman, R. y Fan, F, 2017; p. 90).

Efectos sobre la cognición.

En la actualidad, diversos estudios de tipo observacional realizados en una población de mujeres en etapa postmenopáusica temprana, ha evidenciado reducción en el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y demencia tipo enfermedad de Alzheimer, por la influencia de los estrógenos exógenos; por el contrario, si se administran los estrógenos exógenos durante la etapa postmenopáusica tardía, puede incrementar el riesgo de deterioro cognitivo y demencia tipo enfermedad de Alzheimer; este efecto aún continúa en estudio (Sood, R. et al, 2014; p. 51).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

La siguiente investigación utiliza un enfoque mixto; de acuerdo con Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, M. (2014), se puede definir como: “Un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación e implican la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, para realizar inferencias producto de toda la información recabada y lograr un mayor entendimiento del fenómeno bajo estudio” (p. 534). Se seleccionó este enfoque ya que cumple con los requisitos para el adecuado desarrollo de los objetivos planteados en esta investigación, al analizar variables cualitativas y cuantitativas.

Dentro de las variables cualitativas a ser analizadas se incluye: Los efectos, tanto positivos como negativos, del uso de terapia de reemplazo hormonal en población postmenopáusica; pautas terapéuticas utilizadas; el inicio, la duración y la finalización del uso y su repercusión a corto-largo plazo sobre el cuerpo; principales contraindicaciones; posibles alternativas terapéuticas a utilizar y su beneficio; implicación en la calidad de vida de mujeres adultas mayores. Dentro de las variables cuantitativas, se analizarán diversos datos estadísticos, disponibles en los artículos científicos, para establecer la tasa de aparición de efectos positivos y negativos que influyan en la calidad de vida a futuro.

Diseño de la investigación

La siguiente investigación es un diseño transversal; de acuerdo con Hernández, R. et al (2014), se establece que: “Los diseños de investigación transeccional o transversal recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único. Su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado” (p. 154). Se seleccionó este tipo de diseño, ya que como lo menciona en su definición, se basa en el análisis de datos que fueron recolectados en algún período, que, a pesar de ser obtenidos de artículos que utilizan un diseño longitudinal, únicamente se realiza una síntesis de estos datos al momento de la elaboración de esta investigación.

Además, también sigue la corriente de un diseño retrospectivo; de acuerdo con Martínez, M., Briones, R. y Cortés, J. (2013), establece que: “En el diseño retrospectivo, los investigadores tienen un grupo de sujetos en quienes ya sucedió el desenlace y buscan la causa o causas (conocidas como factores de riesgo) relacionadas con la presentación de dicho desenlace; es decir, son estudios que van del efecto a la causa” (p. 48). Se seleccionó también este diseño, ya que se pretende analizar los resultados de los estudios que ya se efectuaron de forma satisfactoria en el pasado, con el fin de discutir su verdadera utilidad en la práctica clínica, en base a los factores de riesgo identificados durante su desarrollo.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

1. Se seleccionaron artículos en idioma inglés.
2. Se eligieron artículos realizados en cualquier parte del mundo.
3. Se incluyeron artículos cuya población en estudio era del género femenino y se encontraban en etapa postmenopáusica.
4. Se utilizaron artículos que fueron publicados en los últimos cinco años, correspondientes al período 2014-2019 al momento de realizar la investigación.

Criterios de exclusión

1. Se excluyeron artículos en idioma diferente al inglés o al español.
2. Se excluyeron artículos cuya población en estudio era premenopáusica y perimenopáusica.
3. Se excluyeron artículos anteriores al año 2014.

Proceso de recolección y análisis de datos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de los diversos artículos científicos, recuperados de diversas bases de datos como Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASS), EBSCO,

PubMed, Menopause, Medline, Cochrane, Climateric, Elsevier, entre otras; además. Para hallar los artículos utilizados en la presente investigación, se utilizaron palabras clave, como *menopausia, postmenopausia, terapia de reemplazo hormonal, terapia de reemplazo sustitutiva estrogénica, estrógenos, progesterona, efectos protectores de terapia de reemplazo hormonal, efectos negativos de terapia de reemplazo hormonal, indicaciones y contraindicaciones de la terapia de reemplazo hormonal, terapias alternativas, efectos a corto y largo plazo del uso de la terapia de reemplazo hormonal, efectos en la calidad de vida del uso de la terapia de reemplazo hormonal en adultas mayores.*

De las bases de datos anteriormente mencionadas, se seleccionaron 20 artículos, los cuales se utilizaron para análisis y discusión de los resultados en el siguiente capítulo; todos corresponden a revisiones sistemáticas, investigaciones (estudios observacionales, descriptivos, transversales y retrospectivos) y metaanálisis, que presentan características específicas establecidas en los criterios de inclusión y exclusión. De los 20 artículos seleccionados, todos se encuentran en idioma inglés.

Posterior al período de selección de la literatura a utilizar, se inició con la lectura, el análisis y la confección de un resumen de cada uno de los artículos. Se sintetizó la información obtenida en una discusión de lo establecido por los autores y se establecieron las conclusiones en base a los objetivos en estudio de la presente investigación.

Fuentes de información

Año	Autor/Autores	Título	País
2017	Pinkerton, J., Sánchez, F., Blake, J., Cosman, F., Hodis, H., Hoffstetter, S., Kaunitz, A., Kingsberg, S., Maki, P., Manson, J., Marchbanks, P., McClung, M., Nachtigall, L., Nelson, L., Todd, D., Reid, R., Sarrel, P., Shifren, J., Stuenkel, C. y	The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Position	Estados Unidos

	Utian, W. (Panel de la Sociedad Norteamericana de Menopausia)		
2019	Matyi, J., Rattinger, G., Schwartz, S., Buhusi, M. y Tschanz, J.	Lifetime estrogen exposure and cognition in late life: the Cache County Study	Estados Unidos
2015	Carey, G., Dowling, N.M., Wharton, W., Manson, J.E., Miller, V.M., Atwood, C.S., Brinton, E.A., Cedars, M.I., Lobo, R.A., Merriam, G.R., Neal-Perry, G., Santoro, N.F., Taylor, H.S., Black, D.M., Budoff, M.J., Hodis, H.N., Naftolin, F., Harman, M. y Asthana, S.	Effects on hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: Findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study	Estados Unidos
2016	Henderson, V., St. John, A., Hodis, H., McCleary, C., Stanczyk, F., Shoupe, D., Kono, N., Dustin, L., Allayee, H., y Mack, W.	Cognitive effects of estradiol after menopause	Estados Unidos
2016	Kantarci, K., Lowe, V.J., Lesnick, T.G., Tosakulwong, N., Bailey, K.R., Fields, J.A., Shuster, L.T., Zuk, S.M., Senjem, M.L., Mielke, M.M., Gleason, C., Jack, C.R, Rocca W.A y Miller, V.M.,	Early postmenopausal transdermal 17 β -estradiol therapy and Amyloid- β deposition	Estados Unidos
2019	Savolainen-Peltonen, H., Rahkola-Soisalo, P., Hoti, F., Vattulainen, P., Gissler, M., Ylikorkala, O. y Mikkola, T.	Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study	Finlandia
2019	Villa, P., Amar, I., Shachor, M., Cipolla, C., Ingravalle., F. y Scambia, G.	Cardiovascular Risk/Benefit profile of MHT	Italia

2018	Roelfsema, F., Yang, R. y Veldhuis, J.	Differential effects of estradiol and progesterone on cardiovascular risk factors in postmenopausal women	Estados Unidos
2016	Hodis, H., Mack, W., Henderson, V., Shoupe, D., Budoff, M., Hwang-Levine, J., Li, Y., Feng, M., Dustin, L., Kono, N., Stanczyk, F., Selzer, R. y Azen, S.	Vascular effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with estradiol	Estados Unidos
2016	Giordano, S., Hage, F., Xing, D., Chen, Y., Allon, S., Chen, C. y Oparil, S.	Estrogen and cardiovascular disease: Is the time everything?	Estados Unidos
2018	Vinogradova, Y., Coupland, C. y Hippisley, J.	Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases	Reino Unido
2015	Mohammed, K., Moain, A., Dabrh, A., Benkhadra, K., Nofal, A., Carranza, B., Prokop, L., Montori, V., Faubion, S. y Hasan, M.	Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis	Estados Unidos
2016	Canonico, M., Carcaillon, L., Plu-Bureau, G., Oger, E., Singh-Manoux, A., Tubert-Bitter, P., Elbaz, A. y Scarabin, P.	Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen Administration and type of progestogen	Francia
2017	Simin, J., Tamimi, R., Lagergren, J., Adami, H., y Brusselselaers, N.	Menopausal hormone therapy and cancer risk: an overestimated risk?	Suecia

2018	Brusselaers, N., Tamimi, R., Konings, P., Rosner, B., Adami, H. y Lagergren, J.	Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer	Suecia
2015	Lupo, M., Dains, J. y Madsen, L.	Hormone replacement therapy: an increased risk of recurrence and mortality for breast cancer patients?	Estados Unidos
2014	Bregar, A., Taylor, K. y Stuckey, A.	Hormone therapy in survivors of gynaecological and breast cancer	Estados Unidos
2014	Perrone, A., Pozzati, F., Santini, D., Rossi, M., Procaccini, M., Casalini, L., Santi, E., Tesei, M., Zamagni, C. y De Iaco, P.	Gynecological malignancies and hormonal therapies: Clinical management and recommendations	Italia
2015	Carpenter, J., Gass, M., Maki, P., Newton, K., Pinkerton, J., Taylor, M., Utian, W., Schnatz, P., Kaunitz, A., Shapiro, M., Shifren, J., Hodis, H., Kingsberg, S., Liu, J., Richard- Davis, G., Santoro, N., Sievert, L., Schiff, I., Pike, C. y Allen, P. (Panel de la Sociedad Norteamericana de Menopausia)	Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society	Estados Unidos
2019	Biglia, N., Bounous, V., De Seta, V., Lello, S., Nappi, R. y Paoletti, A.	Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update	Italia

Operacionalización de variables

La siguiente tabla muestra las variables que serán analizadas en el Capítulo IV, todas ellas desprendidas de los tres objetivos específicos, establecidos en la presente investigación, junto con su definición conceptual, operacional e instrumental.

Objetivo específico	Variables del estudio	Definición conceptual	Definición operacional	Definición instrumental
Identificar los efectos beneficiosos que proporciona la terapia de reemplazo hormonal en la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas	Efectos protectores vinculados al uso de la terapia de reemplazo hormonal farmacológica	Resultado positivo y beneficioso obtenido del uso de la terapia de reemplazo hormonal en el organismo	Sistema cardiovascular Sistema nervioso central/periférico Síntomas vasomotores Síntomas genitourinarios	Discusión de los resultados
	Tiempo de inicio y duración del uso de terapia de reemplazo hormonal para la aparición de los efectos protectores	Período en el cual se instauró el uso de la terapia de reemplazo hormonal, ya sea en la menopausia temprana (40-45 años) o en la tardía (mayor o igual a 55 años). Intervalo entre el inicio y la finalización de la	Inicio en postmenopausia temprana Inicio en postmenopausia tardía Duración menos de 10 años Duración más de 10 años	

		terapia de reemplazo hormonal		
Determinar los efectos adversos vinculados a la terapia de reemplazo hormonal y el impacto que generan en la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas	Efectos negativos vinculados al uso de la terapia de reemplazo hormonal farmacológica	Reacciones adversas relacionadas al uso de la terapia de reemplazo hormonal	Sistema cardiovascular Cáncer y patologías ginecológicas	Discusión de los resultados
	Calidad de vida proporcionada por el uso de terapia de reemplazo hormonal	Conjunto de condiciones que contribuyen al bienestar físico, emocional y social de un individuo para potenciar su desarrollo	Bienestar físico Bienestar emocional Bienestar social	
Establecer las diferentes terapias alternativas que se pueden utilizar	Terapias alternativas	Grupo de medidas, farmacológicas o no farmacológicas, utilizadas con el fin de evitar el uso de terapia de reemplazo	Plantas medicinales Cambios en el estilo de vida Técnicas de relajación Antidepresivos Gabapentina	

en poblaciones no aptas para recibir la terapia de reemplazo hormonal hormonal farmacológica		hormonal con estrógenos y progesterona en poblaciones en riesgo	Pregabalina Clonidina	Discusión de los resultados
	Poblaciones no aptas para recibir terapia de reemplazo hormonal farmacológica	Grupo de individuos en los que se encuentra contraindicado el uso de terapia de reemplazo hormonal	Cáncer de mama Cáncer de endometrio Cáncer de ovario Enfermedades hepáticas	

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y RESULTADOS

El uso de la terapia de reemplazo hormonal sustitutiva ha estado envuelto en polémica a lo largo de los años; el objetivo original de esta terapia era el de proveer alivio a los síntomas relacionados con la menopausia y así, mejorar la calidad de vida. Sin embargo, debido a los estudios clínicos de gran magnitud, multicéntricos y aleatorizados, como el estudio HERS y el estudio WHI, la terapia de reemplazo hormonal cayó en desuso por varios años por el temor que generó, tanto en mujeres en transición menopáusica como en los médicos, por mostrar incremento en el riesgo de muerte de origen cardiovascular y la progresión a cáncer de seno.

En este apartado se discutirán, en base a estudios clínicos y metaanálisis, los efectos protectores que brinda la terapia de reemplazo hormonal en la calidad de vida de mujeres en etapas avanzadas de la vida; se encuentra bien establecido, por parte de la Sociedad Norteamericana de Menopausia, que las principales indicaciones para el uso de la terapia hormonal son los síntomas vasomotores, los síntomas genitourinarios y la osteoporosis (p. 731); debido a lo previamente mencionado, no es relevante evaluar el efecto de los estrógenos y progesterona sobre estos sitios en específico, ya que cuentan con el aval de importantes entes internacionales, pero sí se evaluará la efectividad del uso de fármacos alternativos contra la terapia hormonal convencional.

Se ha hipotetizado, mediante estudios clínicos, que la terapia hormonal también presenta efectos positivos a nivel del sistema cardiovascular y la cognición, actualmente controversiales, pero que aún siguen en estudio. No se pretende respaldar el uso de esta terapia como método de prevención primaria ni secundaria; es importante valorar cada caso de individualmente, tomando en cuenta los antecedentes heredofamiliares y antecedentes personales, que pueden empeorar aún más la calidad de vida de las mujeres.

El uso de la terapia de reemplazo hormonal con el propósito de mantener o de mejorar el estado cognitivo es un tema controversial; a lo largo de los años, diversos autores respaldaron el uso de la terapia de reemplazo hormonal como un método de prevención o de retraso del deterioro cognitivo leve y la demencia, principalmente la tipo Enfermedad de Alzheimer; posterior a la publicación del estudio WHI, donde se afirmó que no existe ningún beneficio sobre la cognición, diversos autores cuestionaron si los resultados eran del todo confiables o no, por lo que expresaron la necesidad de

más estudios clínicos entorno a este tema. En la actualidad, luego de estudios subsecuentes, aún no existe respuesta clara; sin embargo, todo apunta a que la terapia de reemplazo hormonal no presenta ningún efecto beneficioso sobre la cognición e incluso se podría alterar la cognición de base.

El estudio realizado por Matyi, J., Rattinger, G., Schwartz, S., Buhusi, M. y Tschanz, J. (2019), se basó en los datos obtenidos del Cache County Study on Memory in Aging, que inició en el año 1995 y concluyó en el año 2007 (12 años de duración), con el propósito de determinar los efectos de estrógenos endógenos a lo largo de la vida y la influencia de la terapia de reemplazo hormonal sobre la cognición. Este estudio se dividió en cuatro “ciclos”; en el primer ciclo, se entrevistaron a 2928 mujeres que habitaban en el condado Cache County, en el estado de Utah, Estados Unidos, que tuvieran una edad mayor o igual a 65 años y se realizaron tres ciclos más, cada tres años, para detectar factores de riesgo que contribuyan al desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer; tanto en el primer ciclo como en ciclos subsecuentes, se tomaron datos demográficos, como la edad, el nivel de educación, el antecedente de patologías médicas, uso de medicamentos, antecedentes familiares de demencia, depresión, peso y altura, genotipo de apolipoproteína E (APOE) y estilos de vida, como la dieta, actividad física, uso de tabaco y consumo de alcohol (Matyi, J., Rattinger, G., Schwartz, S., Buhusi, M. y Tschanz, J., 2019; p. 1).

Para cada ciclo, se aplicó un protocolo de evaluación y detección de demencia, que incluía el uso de una adaptación del Mini-Mental State Examination modificado (por sus siglas en inglés, 3MS) o el Informant Questionnaire for Cognitive Decline (IQCODE); en el primer y segundo ciclo, a los que obtuvieron una puntuación menor a 87 en el 3MS o el IQCODE por sobre 3.27, se les entrevistó para identificar la sintomatología de demencia y se escogieron a todas aquellas con un deterioro cognitivo significativo, posible demencia, determinada por un especialista y de miembros al azar; a cada una de ellas, se les aplicó un test neuropsicológico, cuyo resultado se comparó con los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R), para realizar el diagnóstico de demencia, y del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y el Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association, para realizar el diagnóstico diferencial; todas las mujeres que obtuvieron un diagnóstico definitivo de demencia se descartaron del estudio (Matyi, J. et al, 2019; pp. 1-2).

A todas las mujeres que no obtuvieron el diagnóstico de demencia, se les aplicó un cuestionario de salud reproductiva, que incluía datos como edad de la menarca, edad de la menopausia, número

de embarazos e hijos nacidos vivos, duración de la lactancia materna, uso actual o previo de terapia de reemplazo hormonal y antecedente de histerectomía u ooforectomía; estos datos permitieron el cálculo de la exposición a estrógenos endógenos a lo largo de la vida con los métodos de Berzuini, Fox y Knapp, conocido también como la “ventana reproductiva” [(Edad de la menopausia – edad de la menarca) – duración de la lactancia materna]; la exposición a terapia de reemplazo hormonal se determinó utilizando la duración total, el tipo y el momento en que se utilizó por primera vez la terapia expresado en años. Se asignaron siete covariables, que son la edad, el nivel de la educación formal, el genotipo APOE (E4), índice de masa corporal, ejercicio físico (definido por la American College of Sports Medicine y la American Heart Association), salud en general y estado depresivo (definido por los criterios del DSM-III-R) (Matyi, J. et al, 2019; p. 3).

Luego del sesgo anteriormente descrito, la muestra final consistió en 2114 mujeres con una edad promedio de 74.94 años, con educación promedio de 12.89 años, físicamente activas, mayor índice de masa corporal, con puntuación elevada en el 3MS y, en la mayoría de los casos, emocionalmente estable. El promedio de exposición a los estrógenos endógenos fue de aproximadamente 32.99 años y, respecto al uso de la terapia de reemplazo hormonal, 833 mujeres no la utilizaban mientras que 1281 mujeres sí la utilizaban; el uso fue disminuyendo en los ciclos subsecuentes, hasta llegar a un máximo durante el tercer y cuarto ciclo, de hasta un 86%, que coincidió con la precaución colocada por la FDA, debido a los resultados del estudio WHI (Matyi, J. et al, 2019; p. 4).

Los datos obtenidos se dividieron en cuatro modelos:

- El **modelo #1** evaluó el efecto de los estrógenos endógenos sobre la cognición; en el modelo desorganizado, por cada año extra de exposición a los estrógenos endógenos, se produjo un incremento de 0.05 puntos en el 3MS; esto fue similar en el modelo organizado.
- El **modelo #2** evaluó el efecto de los estrógenos endógenos y exógenos sobre la cognición; en el modelo desorganizado, por cada año extra en el uso de la terapia hormonal, se produjo un incremento de 0.02 puntos en el 3MS; al ajustar el modelo con la edad, las mujeres en la etapa más avanzada se asocian con puntuaciones altas en el 3MS que las más jóvenes por la duración de la exposición al estrógeno en total (tanto el endógeno como el exógeno).
- El **modelo #3** evaluó los efectos que posee el tipo de terapia de reemplazo hormonal sobre la cognición; en el modelo desorganizado, cualquier tipo de terapia hormonal (estrógeno en monoterapia o estrógenos combinados con progestágenos) se asocia con puntuaciones altas

en el 3MS; las mujeres que utilizan el estrógeno en monoterapia tuvieron un incremento de 0.57 puntos en el 3MS y las mujeres que utilizaron estrógenos y progestágenos combinados tuvieron un incremento de 0.93 puntos en el 3MS.

- El **modelo #4** evaluó los efectos del período de inicio de la terapia de reemplazo hormonal en la cognición. En el modelo organizado, las mujeres que utilizaron estrógenos de manera continua o dentro de los primeros cinco años del inicio de la menopausia, incrementaron el 3MS en 1.02 y 1.23 puntos, respectivamente y los que la iniciaron en un período mayor o igual a seis años del inicio de la menopausia, tuvieron un incremento de 0.64 puntos en el 3MS (Matyi, J. et al, 2019; p. 5).

Los autores de este artículo concluyeron que una exposición prolongada a estrógenos endógenos se asocia con la preservación de la cognición en las etapas avanzadas de la vida; afirmaron, además, que la utilización de la terapia de reemplazo hormonal durante la menopausia, extiende este efecto protector, dependiendo de la edad de la mujer (más beneficioso en las mujeres mayores de 75 años). Encontraron datos que sugieren la existencia del denominado “período de ventana crítica”, ya que se observó una mayor puntuación en el 3MS con el inicio de la terapia en los primeros cinco años de la menopausia comparado con aquellas mujeres que iniciaron la terapia en un período mayor o igual a seis años de la menopausia (Matyi, J. et al, 2019; p. 7).

Finalmente, determinaron que el uso de la terapia hormonal no afectó la tasa de cambio en la cognición, lo que sugiere que los efectos beneficiosos ocurren antes; esta hipótesis fue apoyada por lo ocurrió al salir el estudio WHI, ya que cerca del 86% abandonaron la terapia hormonal durante el tercer ciclo; al comparar resultados obtenidos de mujeres que abandonaron la terapia hormonal durante el tercer ciclo con aquellas que la mantuvieron hasta el final del cuarto ciclo, no se logró encontrar una diferencia significativa en la puntuación del 3MS (al menos no durante los tres años de seguimiento) (Matyi, J. et al, 2019; pp. 7-8).

El “The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)” es el ensayo clínico más reciente, de gran magnitud, que se ha publicado y analiza los efectos a corto plazo de la terapia de reemplazo hormonal; posee una rama conocida como “Cognitive and Affective”, que de acuerdo con Carey, G., Dowling, N.M., Wharton, W., Manson, J.E., Miller, V.M., Atwood, C.S., Brinton, E.A., Cedars, M.I., Lobo, R.A., Merriam, G.R., Neal-Perry, G., Santoro, N.F., Taylor, H.S., Black, D.M., Budoff, M.J., Hodis, H.N., Naftolin, F., Harman, M. y Asthana, S. (2015) buscaban evaluar los efectos de

la administración del estradiol transdérmico y los estrógenos equinos conjugados (con progesterona micronizada cíclica ambos) tras una exposición de 4 años, sobre la cognición y el estado de ánimo en mujeres postmenopáusicas tempranas, con adecuada condición de salud y no histerectomizadas. Fueron criterios de inclusión: 1) encontrarse dentro de los 6-36 meses del último período menstrual y 2) niveles de FSH en plasma mayor o igual a 35 pg/ml o niveles de estradiol sérico menor o igual a 35 pg/ml; criterios adicionales fueron el riesgo de enfermedad cardiovascular (calcificación de la arteria coronaria), índice de masa corporal, presión arterial, niveles totales de colesterol y glucosa en ayunas, uso de tabaco, cognitivamente sana valorada por prueba Mini-Mental State Examination (MMSE; corte promedio 24-30 puntos) y sin depresión valorada por el Beck Depression Inventory second edition (BDI-II; por debajo de los 28/63 puntos) (Carey, G., Dowling, N.M., Wharton, W., Manson, J.E., Miller, V.M., Atwood, C.S., Brinton, E.A., Cedars, M.I., Lobo, R.A., Merriam, G.R., Neal-Perry, G., Santoro, N.F., Taylor, H.S., Black, D.M., Budoff, M.J., Hodis, H.N., Naftolin, F., Harman, M. y Asthana, S., 2015; pp. 3-4).

De las 4532 mujeres inscritas, únicamente se seleccionaron a 727 para el estudio y de éstas, sólo 693 presentaron el consentimiento firmado para participar; aleatoriamente, fueron divididas en tres grupos: en el primer grupo, 220 mujeres recibieron comprimidos de estrógenos equinos conjugados 0.45 mg por día, cápsulas de progesterona micronizada cíclica 200 mg por día durante los primeros 12 días del mes y parche placebo; en el segundo grupo, 211 mujeres recibieron parches de estradiol de 50 µg por día, cápsulas de progesterona micronizada cíclica 200 mg por día durante los primeros 12 días del mes y comprimidos placebo; en el tercer grupo, 262 mujeres recibieron exclusivamente placebo en las tres presentaciones (comprimidos, parches y cápsulas); en todos los grupos, se valoró el estado general de salud cada tres meses mientras que la cognición y el estado anímico se midieron en cuatro momentos específicos de todo el estudio: al inicio, en el mes 18, en el mes 36 y en el mes 48 (Carey, G. et al, 2015; p. 6).

En todos los grupos, se midió la cognición global mediante la aplicación del Mini-Mental State Examination Modificado (3MS), versión de menor tamaño del MMSE, que evalúa la orientación, el registro auditivo, memoria de trabajo, memoria a corto plazo y habilidades de construcción (igual que el MMSE) con la novedad de que evalúa información personal, fluidez verbal, memoria a largo plazo y capacidad de abstracción; y para evaluar los dominios cognitivos, con una batería cognitiva basada en 11 escalas, que sintetizaron los autores del estudio (Carey, G. et al, 2015; p. 6).

Con respecto a los resultados, en promedio, la edad de las participantes se encontraba en 52.6 años y tenían aproximadamente 1.4 años del último ciclo menstrual; de 71 mujeres que presentaron síntomas depresivos de leves a severos, 58 se encontraron en el rango depresivo leve (14-19 puntos) y 13 en rango depresivo moderado (20-28). Se detectó 568 mujeres (78.8%) positivas para el alelo APOE ϵ 3 y 14.4% para el alelo APOE ϵ 4. Además, se exploró el rol de un polimorfismo genético que influye potencialmente en la respuesta a TRH, apolipoproteína E4 transportador, ya que poseer 1 ó 2 copias de este alelo incrementan el riesgo de enfermedad de Alzheimer e influye en los efectos estrogénicos en la cognición y el estado de ánimo (Carey, G. et al, 2015; p. 6-10).

Los autores determinaron que la terapia hormonal, en presentaciones previamente mencionadas, no afectan la función cognitiva en las mujeres sanas y con menopausia reciente; compararon estos hallazgos con los del estudio “WHIMS of younger women” (WHIMSY), determinando que eran compatibles. En relación con el estado de ánimo, se demostró que el uso de los estrógenos equinos conjugados mejoraba la tensión, la ansiedad, la depresión y el estado de ánimo en comparación con aquellas que reciben el placebo (Carey, E., 2016; pp. 11-18).

En el estudio realizado por Henderson, V., St. John, A., Hodis, H., McCleary, C., Stanczyk, F., Shoupe, D., Kono, N., Dustin, L., Allayee, H., y Mack, W. (2016), se buscó comprobar la hipótesis del “período de ventana crítica”, que otros autores mencionaban en sus estudios. Utilizaron los datos cognitivos del estudio “Early vs Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)”; que fue un estudio aleatorizado y doble ciego, realizado en la Universidad del Sur de California, donde se incluyeron a mujeres sanas en la etapa postmenopáusica, definida como la “ausencia de sangrado vaginal por al menos 6 meses (natural) o por ooforectomía bilateral (quirúrgica)”; se dividieron en dos: el grupo de las postmenopáusicas tempranas, que se encuentran dentro de los primeros 6 años del inicio de la menopausia (natural o quirúrgica) y el grupo de las postmenopáusicas tardías, que se encuentran más de 10 años del inicio de la menopausia (natural o quirúrgica). Se les administró, de forma aleatoria, 17β -estradiol 1 mg por día o placebo; a las no hysterectomizadas se les añadió la progesterona micronizada cíclica (45 mg) en forma de gel vaginal al 4% o gel placebo. A los 2.5 y a los 5 años de iniciado el estudio, se midieron las habilidades cognitivas, con el propósito de observar los beneficios o identificar algún la presencia de los eventos adversos (Henderson, V., St. John, A., Hodis, H., McCleary, C., Stanczyk, F., Shoupe, D., Kono, N., Dustin, L., Allayee, H., y Mack, W., 2016; p. 700).

De las 2166 mujeres elegibles para participar en este estudio, solo 643 aceptaron; se dividieron en 271 mujeres en el grupo de postmenopáusicas tempranas y 372 en el grupo de posmenopáusicas tardías; del grupo temprano, 137 mujeres se asignaron al 17β -estradiol y 134 al placebo; del grupo tardío, 186 mujeres se asignaron al 17β -estradiol y 186 al placebo. Al final de los 2.5 años, solo se reportaron los datos cognitivos de 567 mujeres (88%) y a los 5 años, solo se reportaron los de 455 mujeres (71%). Se determinó que, comparado al estado base, las puntuaciones en memoria verbal y cognición global incrementaron en los grupos que utilizaban 17β -estradiol; sin embargo, no se encontró diferencia significativa en las puntuaciones de memoria verbal al compararlo con el placebo. Adicionalmente, se analizaron los efectos del tratamiento en el tiempo y se determinó que el 17β -estradiol no ejerce ningún efecto beneficioso ni adverso, por al menos un período de cinco años; se comprobó, además, que no existe una diferencia significativa en si se administra durante los primeros 6 años de la menopausia (postmenopáusicas tempranas) o si se administra más de 10 años de iniciada la menopausia (postmenopáusicas tardías) (Henderson, V. et al, 2016; p. 701).

Por lo tanto, los autores concluyeron que el estudio falló en comprobar la hipótesis de “ventana crítica”, debido a que no existe una diferencia significativa entre la administración de estrógenos a los 6 años de iniciada la menopausia y la administración de estrógenos a más de 10 años de iniciada la menopausia. Además, descartaron que los estrógenos ejercieran la aparición de efectos adversos sobre la cognición por el uso prolongado, al menos a un plazo de 5 años (Henderson, V. et al, 2016; pp.702-706).

Por otro lado, Kantarci, K., Lowe, V.J., Lesnick, T.G., Tosakulwong, N., Bailey, K.R., Fields, J.A., Shuster, L.T., Zuk, S.M., Senjem, M.L., Mielke, M.M., Gleason, C., Jack, C.R., Rocca W.A y Miller, V.M. (2016), se basaron en los datos obtenidos del estudio KEEPS, con el propósito de evaluar los efectos de los estrógenos equinos conjugados por la vía oral y del 17β -estradiol por la vía transdérmica, en el depósito de β -amiloide, principal proteína de depósito vinculada con la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer, medido por el complejo B de Pittsburgh. El estudio KEEPS se realizó entre el 2006 y el 2011 y se incluyó a un grupo de mujeres entre los 42-59 años, que se encontraban entre los primeros 5-36 meses del inicio de la menopausia, cardiovascularmente estables y sin antecedentes de ooforectomía o de histerectomía; se dividieron, al azar, en tres grupos de tratamiento: al primer grupo se le administró estrógenos equinos conjugados 0.45 mg por día y progesterona micronizada 200 mg por día en los primeros 12 días de cada mes, en el segundo grupo

se administró el 17 β -estradiol transdérmico 50 μ g por día y progesterona micronizada 200 mg por día en los primeros 12 días de cada mes y al tercer grupo se le administró placebo por la vía oral o por la vía transdérmica; recibieron este tratamiento durante cuatro años (Kantarci, K., Lowe, V.J., Lesnick, T.G., Tosakulwong, N., Bailey, K.R., Fields, J.A., Shuster, L.T., Zuk, S.M., Senjem, M.L., Mielke, M.M., Gleason, C., Jack, C.R., Rocca W.A y Miller, V.M., 2016; p. 548).

Las neuroimágenes de este estudio, como imagen por resonancia magnética (IRM) o tomografía por emisión de positrones (PET), se le realizaron a una submuestra de todas las participantes de este estudio entre diciembre 2012 y julio 2014; criterios de exclusión incluyen: contraindicaciones para la seguridad y las patologías que afectan la estructura cerebral (como los tumores cerebrales, esclerosis múltiple). Se realizaron diversas pruebas para valorar el estado cognitivo y se determinó el genotipo APOE (Kantarci, K. et al, 2016; p. 548).

Para este estudio en específico, se seleccionaron a 118 mujeres y se dividieron, aleatoriamente, en 39 mujeres con estrógenos equinos conjugados, 36 mujeres con 17 β -estradiol y 43 mujeres con placebo; de estas 118 mujeres, 6 fueron excluidas del estudio por presentar algún tipo de trastorno neurológico o contraindicación para realizar IRM, 40 rechazaron la realización de neuroimágenes y 4 perdieron el seguimiento. Las 68 mujeres que sí participaron en neuroimágenes, tenían edades entre los 52-65 años y el tiempo transcurrido entre la última menstruación y el estudio en cuestión, fue de aproximadamente 10 meses en las mujeres con estrógenos equinos conjugados y 5 meses en las mujeres con 17 β -estradiol; el grupo con 17 β -estradiol presentó mayor proporción de portadores de APOE E4 (50%) en comparación con estrógenos equinos conjugados (18%) y el placebo (18%), pero todas cognitivamente estables; por lo tanto, se estratificaron en los portadores de APOE E4 y en no portadores de APOE E4: en los portadores de APOE E4 que utilizan 17 β -estradiol se presenta un complejo B de Pittsburgh disminuido, en comparación con el placebo y los estrógenos equinos conjugados, tras el ajuste de la edad; en los no portadores de APOE E4 ningún tratamiento se asoció con el complejo B de Pittsburgh (Kantarci, K., 2016; pp: 549-550).

Los autores concluyeron que, al menos en una muestra pequeña, las mujeres postmenopáusicas recientes que portan APOE E4, asocian menor propensión a desarrollar Enfermedad de Alzheimer, por reducción de los depósitos de β -amiloide (medido por el complejo B de Pittsburgh), con el uso del 17 β -estradiol transdérmico durante cuatro años, en comparación con el placebo; esto, en cierta manera, fortalece la existencia de la “ventana crítica o la ventana de oportunidades”. Por otro lado,

los estrógenos equinos conjugados orales se asociaron con alteraciones cognitivas, que podrían ser indicativas de un incremento en el riesgo de demencia; esto lo asociaron a los efectos del estrógeno circulante sobre sus receptores, que podría favorecer el depósito de β -amiloide (Kantarci, K., 2016; pp: 549-550).

En el estudio realizado por Savolainen-Peltonen, H., Rahkola-Soisalo, P., Hoti, F., Vattulainen, P., Gissler, M., Ylikorkala, O. y Mikkola, T. (2019), buscaban realizar una comparación del uso de la terapia de reemplazo hormonal entre las mujeres postmenopáusicas con y sin diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Se realizó entre 1999 y 2013; se tomaron los datos de 84739 mujeres, anotadas en el Registro Nacional de Fármacos, con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (realizado por geriatra o neurólogo) y, adicionalmente, se tomaron los datos de las 84739 mujeres, cognitivamente estables, con edades similares a las mujeres con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, del Registro de la Población Nacional (controles) (Savolainen-Peltonen, H., Rahkola-Soisalo, P., Hoti, F., Vattulainen, P., Gissler, M., Ylikorkala, O. y Mikkola, T., 2019; p. 2).

Como el registro farmacológico inició en 1994, los autores no podían diferenciar entre el grupo de mujeres que utilizaban la terapia de reemplazo hormonal por primera vez de la población que la utilizaba previo al año en que entró dicho registro; por esta razón, asumieron que todas las mujeres registradas en 1994, con edad mayor o igual a 52 años, que utilizaban la terapia sistémica, iniciaron el tratamiento a los 52 años y que todas las mujeres que utilizaban la terapia tópica, iniciaron a los 65 años (edad promedio del inicio de la terapia hormonal en Finlandia); se analizó por separado el grupo de mujeres que iniciaron la terapia de reemplazo hormonal en 1995 o después (65102 casos y 62102 controles) (Savolainen-Peltonen, H. et al, 2019; p. 2).

El esquema sistémico que se aplicó a casi todas las mujeres postmenopáusicas del estudio es el recomendado por las guías finlandesas: en mujeres histerectomizadas se administra estrógenos en monoterapia y en no histerectomizadas se administra combinación de estrógenos y progestágenos; de los estrógenos, el único compuesto disponible es el estradiol, que se suministra por la vía oral a 1-2 mg por día o por la vía transdérmica a 25-100 μ g por día; de los progestágenos, los compuestos que se administraron son acetato de medroxiprogesterona y de noretisterona; las mujeres restantes utilizaron otras vías-compuestos para sintomatología menopáusica, como los estrógenos vaginales y la tibolona (Savolainen-Peltonen, H. et al, 2019; p. 2).

De las 84739 mujeres con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, 1051 eran menores de 60 años y 83688 tenían o eran mayores de 60 años y de éstas, 47239 eran mayores de 80 años; al inicio del estudio, 58186 mujeres no recibían terapia hormonal, 10785 recibían el estradiol por vía vaginal y 15768 recibían terapia sistémica: 5606 recibían únicamente estradiol, 9941 recibían estrógenos-progestágenos (1955 el acetato de medroxiprogesterona, 3080 acetato de noretisterona y 4906 otros progestágenos) y 221 recibían tibolona. De los 84739 controles, 1053 mujeres eran menores de 60 años y 83690 tenían o eran mayores de 60 años y de éstas, 47193 eran mayores de 80 años; al inicio del estudio, 59175 mujeres no recibían terapia hormonal, 11170 recibían el estradiol por vía vaginal y 14394 recibían terapia sistémica: 5312 recibían únicamente estradiol, 8890 recibían estrógenos-progestágenos (1795 el acetato de medroxiprogesterona, 2661 acetato de noretisterona y 4434 otros progestágenos) y 192 recibían tibolona (Savolainen-Peltonen, H. et al, 2019; p. 3).

El tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia de reemplazo hormonal hasta el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer fue menor de 5 años en 886 mujeres (5.6%) y mayor de 10 años en 11805 (74.9%). En el grupo de mujeres con la enfermedad de Alzheimer, se observó un mayor uso de terapia hormonal sistémica que de la terapia tópica vaginal (18.6% vs 12.7%); la edad promedio de inicio del solo estradiol fue similar entre los casos (58 años) y los controles (57.7 años) y la edad promedio de inicio de la terapia con estrógenos-progestágenos fue ligeramente mayor en el grupo de casos (56.1 años) que en el grupo de controles (55.8 años); el tiempo de exposición, en promedio, a la terapia sistémica fue similar entre el grupo de casos (11.4 años) y el grupo de controles (11.5 años) (Savolainen-Peltonen, H. et al, 2019; p. 3).

Casi toda la población en estudio presentó incremento en el riesgo de aparición de la enfermedad de Alzheimer con el uso de terapia sistémica, pero no existió diferencia significativa entre el grupo con solo estradiol (OR=1.09) y el grupo con combinación de estrógenos-progestágenos (OR=1.17); por otro lado, las mujeres que únicamente utilizaban el estradiol vaginal, no presentaron incremento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer (OR=0.99). En mujeres menores de 60 años al inicio de la terapia hormonal, el uso de las diferentes terapias de estrógenos-progestágenos se asoció con un incremento del 8-17% en el riesgo de la enfermedad de Alzheimer, mientras que, la utilización de solo estradiol, se asoció con un incremento del 6% en el riesgo de la enfermedad de Alzheimer; el uso de tibolona no asoció un riesgo significativo (OR=0.97); respecto a la influencia de la duración de la terapia, se determinó que existe incremento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer con una

exposición mayor o igual a 10 años. Por otro lado, en las mujeres mayor o igual a 60 años al inicio de la terapia hormonal, el uso de las diferentes terapias de estrógenos-progestágenos, solo estradiol y tibolona, se asociaron con incremento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer similar (15-38%); respecto a la influencia de la duración de la terapia, se determinó que existe incremento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer visible durante los primeros 3 a 5 años de exposición. Por último, se comprobó que no existe asociación entre la edad al inicio del tratamiento y el riesgo de enfermedad de Alzheimer (Savolainen-Peltonen, H. et al, 2019; pp. 4-5).

Los autores concluyeron que, contrario a lo establecido por los estudios observacionales previos que describían los efectos beneficiosos de la terapia hormonal sistémica sobre cognición en general y enfermedad de Alzheimer, las mujeres que utilizaban estradiol en monoterapia o la combinación de estrógenos-progestágenos, presentaron un incremento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer; el estradiol, por sí solo, aparenta incrementar el riesgo de enfermedad de Alzheimer y al combinarlo con progestágenos (independientemente del elegido), el riesgo aumenta aún más. Por otro lado, los autores determinaron que exposiciones prolongadas al estradiol, generalmente mayor o igual a 10 años, produce incremento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer (Savolainen-Peltonen, H. et al, 2019; pp. 5-6).

De los artículos anteriormente mencionados, se puede determinar que la terapia hormonal, tiene efectos relativamente inestables sobre la cognición; sin embargo eso no excluye al 100% su utilidad en la práctica clínica. Carey, E. et al y Henderson, V. et al, concluyeron, de igual manera, que la terapia hormonal no posee ninguna actividad en el deterioro cognitivo leve ni la demencia, ya que no existe manera de influir en su aparición; además, recalcan que el período conocido como de la “ventana crítica” no existe como tal, ya que no determinaron un intervalo, en específico, donde se observe mejoría de esta sintomatología, sino que tiende a progresar por su misma naturaleza.

El único estudio que sugiere que la terapia de reemplazo hormonal tiene un efecto positivo sobre cognición es el elaborado por Matyi, J. et al, ya que al analizar los datos del estudio Cache County determinan la importancia de los estrógenos en el desarrollo normal de la mujer; además, cabe aclarar que al utilizar terapia hormonal en dicho grupo, se presentó una mejoría considerable en la función cognitiva medida con el 3MS. Con respecto a la Enfermedad de Alzheimer, se han tenido opiniones divididas.

Kantarci, K. et al, en sus dos artículos, en conjunto con sus colaboradores, defiende los efectos beneficiosos de la terapia de reemplazo hormonal en la estructura cerebral, ya que mediante la realización de pruebas complejas como las IRM y la PET, ha logrado determinar los cambios que se producen a ese nivel. Por lo que en la actualidad no se debe usar de rutina la terapia de reemplazo hormonal para prevención de la aparición de demencia y se requieren más estudios al respecto.

El uso de la terapia de reemplazo hormonal y su relación con el sistema cardiovascular siempre ha sido un tema controversial desde que se implementó. Actualmente, no se encuentra indicado por la Sociedad Norteamericana de Menopausia ni por la FDA. Años atrás, existían diversos estudios que avalaban la utilidad de la terapia de reemplazo hormonal en la población postmenopáusica en el sistema cardiovascular; sin embargo, luego del estudio HERS y, posteriormente el estudio WHI, el uso de la terapia disminuyó por el temor que generó en la población, ya que tanto mujeres como médicos interpretaron que el simple hecho de utilizarla se asociaba estrictamente a la aparición de alguna enfermedad cardiovascular, sin tomar en cuenta el momento de inicio de la terapia, la dosis ni las características de cada mujer que podrían influir en el resultado. Villa, P., Amar, I., Shachor, M., Cipolla, C., Ingravalle., F. y Scambia, G. en el 2019, publicaron un metaanálisis de los diversos estudios importantes que se han realizado en torno al uso de la terapia de reemplazo hormonal y su efecto en el sistema cardiovascular, este análisis de estudios previos sirve como punto de referencia para establecer las diversas perspectivas que tenían antiguamente en comparación a las actuales, para así determinar su verdadera utilidad. Los autores efectuaron una búsqueda de estudios previos en diversas bases de datos. Con respecto a los resultados analizados, se determinó que el primer estudio grande, de larga duración y randomizado que se realizó en torno al uso de la terapia de reemplazo hormonal fue el WHI; en este estudio se analizó una muestra compuesta por mujeres en etapa postmenopáusica entre los 50-79 años, entre 1992-1998, en donde se les administró 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg o placebo; luego de 5.2 años el estudio tuvo que detenerse debido a que se notificó un incremento del riesgo en las enfermedades de origen cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, tromboembolismo venoso y riesgo cardiovascular compuesto; estos efectos también se notificaron en la extensión de 7.5 años, por lo que los autores concluyeron que la terapia hormonal no ejerce un efecto cardioprotector con su utilización. El estudio HERS se publicó cercano al estudio WHI, en donde también se apoyó la idea de que la terapia hormonal no ejerce efecto cardioprotector (Villa, P., Amar, I., Shachor, M., Cipolla, C., Ingravalle., F. y Scambia, G. et al, 2019; p. 2).

Los resultados de estos estudios fueron cuestionados por los presentes autores, ya que el estudio WHI reclutó mujeres con media de edad de 63 años, con un promedio de 12 años desde su último período menstrual (es decir, en la etapa postmenopáusica tardía), en condición variable (pocas con síntomas vasomotores, con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y antecedentes personales de enfermedad cardiovascular); además la dosis utilizada era alta, lo cual puede interferir en el efecto (Villa, P. et al, 2019; p. 2).

Posterior a este estudio, inició a tener mayor significado el concepto de “ventana crítica” o “timing hypothesis”, en donde al administrar la terapia de reemplazo hormonal, no incrementa el riesgo de la enfermedad cardiovascular, pero que muestra efectos beneficiosos para, probablemente evitarla en el futuro. La revisión proporcionada por Cochrane (2015) evidenció, en base a diversos estudios pequeños, que el uso de la terapia de reemplazo hormonal, en comparación con el placebo, disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres postmenopáusicas jóvenes, que son las que iniciaron la terapia al menos 10 años antes del cese completo de los ciclos menstruales o en menores de 60 años; esto se debe a que presentan una condición de salud mejor y tienen menor desarrollo de aterosclerosis. El riesgo de eventos tromboembólicos continúa siendo relativamente elevado (Villa, P. et al, 2019; pp. 2-3).

El KEEPS es un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego que evaluó el efecto de terapia de reemplazo hormonal en el grosor de la media-íntima de la arteria carótida y la calcificación de la arteria coronaria. Se utilizó una muestra de 727 mujeres posmenopáusicas, entre los 42-58 años de edad, que se encontraban en los 3 años posteriores al cese de ciclos menstruales. Se administró, de manera aleatoria, terapia hormonal (estrógenos equinos conjugados 0.45 mg por día o estradiol transdérmico 50 µg por día con o sin progesterona micronizada cíclica oral 200 mg por día por 12 días) o placebo. Con respecto a los resultados, no se observó efecto en la progresión del grosor de la media-íntima de la arteria carótida con el uso de terapia de reemplazo hormonal en comparación con placebo (Villa, P. et al, 2019; p. 3).

Los autores de este metaanálisis concluyeron que la terapia de reemplazo hormonal tiene efectos positivos y negativos sobre el sistema cardiovascular y, por lo tanto, su uso debe individualizarse en cada mujer; recomiendan iniciarla dentro de los primeros 10 años de establecida la menopausia o previo a los 60 años de edad, preferentemente mediante vía transdérmica; la dosis es controversial ya que estos autores recomiendan que sea lo más baja y por el menor tiempo posible, dependiendo

del uso que se le busque dar. Si se busca la disminución de eventos coronarios mayores, dosis entre 0.3 a 0.625 mg son realmente útiles; sin embargo, las dosis mayores de 0.625 mg incrementan, de forma concomitante, riesgo de enfermedad cerebrovascular; las dosis menores de 0.3 mg se asocian pocos efectos en coagulación y marcadores inflamatorios, lo que puede llevar a tromboembolismo venoso (Villa, P. et al, 2019; pp: 5-6).

De acuerdo con Roelfsema, F., Yang, R. y Veldhuis, J (2018), realizaron un estudio prospectivo, randomizado y doble ciego, en donde se analizaron los resultados obtenidos de 40 mujeres sanas en etapa postmenopáusica, la cual definieron como niveles de estradiol menor o igual de 50 pg/ml y niveles de FSH mayor o igual a 30 IU/L y se encontraban entre los 50 y 80 años de edad, con el propósito de evaluar los efectos de terapia de reemplazo hormonal en el perfil lipídico y marcadores inflamatorios. Se dividieron en cuatro grupos: uno recibió el placebo intramuscular (IM) y por vía oral, otro recibió el placebo IM y progesterona micronizada, otro estradiol IM y placebo y el último grupo recibió estradiol IM y progesterona micronizada; se observaron por 23 días (Roelfsema, F., Yang, R. y Veldhuis, J., 2018; p. 795).

Con respecto a los resultados, se documentó que el estradiol disminuye los niveles de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (noHDL-C), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (LDL-C), y apolipoproteína B. Al estradiol se le adicionó progesterona, documentándose, así, reducción en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (HDL-C) (como efecto adicional) y no se presentó alteración en el efecto del estradiol sobre el colesterol total, ya que, al igual que al darlo en monoterapia, sigue disminuyendo los niveles; los autores determinaron que, si se hubieran utilizado variantes sintéticas de progesterona, los resultados sobre el colesterol total serían diferentes, por la propiedad androgénica intrínseca de cada uno, esto en base a literatura que utilizada como referencia, para comparar resultados obtenidos con otros previamente establecidos. Los triglicéridos tienden a disminuir con uso de estradiol parenteral; sin embargo, no se documentó cambios mayores al adicionarle progesterona, lo cual, al ser comparado con literatura que utilizaron de referencia, refuerzan que la ruta de administración de los estrógenos es sumamente relevante en los triglicéridos, más no el efecto de la progesterona. Los niveles de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad fueron mayores y no se observó cambios en niveles de leptina e interleucina 6 con el uso de terapia combinada. Al utilizar solo progesterona, se documentó disminución de los niveles de adiponectina (Roelfsema, F. et al, 2018; pp. 797-803).

Los autores concluyeron que los efectos beneficiosos de la terapia hormonal en el perfil lipídico muy variados y cambian dependiendo de la mujer, la ruta de administración y de la dosis utilizada, razón por la cual es relevante individualizar a cada paciente; estos efectos pueden ser útiles para prevenir el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, por su intervención en aterosclerosis, sin embargo se requiere más estudios (Roelfsema, F. et al, 2018; p. 803).

Hodis, H., Mack, W., Henderson, V., Shoupe, D., Budoff, M., Hwang-Levine, J., Li, Y., Feng, M., Dustin, L., Kono, N., Stanczyk, F., Selzer, R. y Azen, S. (2016), en su estudio, realizaron una revisión de los casos reportados en el estudio ELITE, con el propósito de determinar los posibles efectos beneficiosos de la terapia de reemplazo hormonal en el sistema cardiovascular y comprobar efectividad de la “ventana crítica. El estudio ELITE es unicéntrico, randomizado, doble ciego, en donde se analizaron resultados de 643 mujeres sanas (sin antecedentes de diabetes ni enfermedades cardiovasculares), que no asociaban ciclos menstruales regulares por al menos seis meses o con menopausia inducida quirúrgicamente, así como niveles séricos de estradiol menor o igual a 25 pg/ml; las mujeres fueron separadas en 2 grupos dependiendo de los años transcurridos desde que se estableció la menopausia: un grupo con las mujeres de menos de 6 años y el otro grupo con las mujeres de más de 10 años. A las mujeres se les asignó terapia de manera aleatoria: 17β -estradiol o placebo. Fueron factores de estadificación el adelgazamiento de la íntima-media de la arteria carótida y si contaban o no con histerectomía; en el grupo de mujeres que recibieron 17β -estradiol y no contaban con histerectomía, se les brindó progesterona micronizada (45 mg) en gel al 4% y a mujeres con placebo en las mismas condiciones, se les brindó placebo en gel, para que ellas no observaran diferencias. Posteriormente, se siguieron los casos por 7.5 años, para determinar datos adicionales; la valoración de aterosclerosis se dio por ultrasonidos o tomografías computarizadas (Hodis, H. et al, 2016; pp. 1221-1224).

Con respecto a los resultados, de 643 mujeres analizadas, 271 mujeres se colocaron en el grupo de menopausia temprana, las cuales, 134 recibieron placebo y 137 recibieron estradiol; 372 mujeres se colocaron en el grupo de menopausia tardía, las cuales, 186 recibieron placebo y 186 recibieron estradiol. Un total de 248 mujeres en etapa posmenopáusica temprana (123 con placebo y 125 con estradiol) presentaban adelgazamiento de la media-íntima de las arterias carótidas y 348 mujeres en etapa postmenopáusica tardía (176 con placebo y 172 con estradiol) presentaban lo mismo; un total de 47 mujeres de ambos grupos no mostró ningún cambio, por lo que se decidió excluirlas del

resto del estudio; la media de adelgazamiento fue de 0.75 mm el grupo en etapa postmenopáusica temprana y 0.79 mm en el grupo en etapa postmenopáusica tardía. Luego de 5 años en seguimiento, se documentó que en el grupo en etapa postmenopáusica temprana, la tasa de grosor fue inferior en el grupo con estradiol en comparación con el de placebo (-0.0034 mm por año); en el grupo en etapa postmenopáusica tardía, la tasa de grosor fue similar con el uso del estradiol en comparación con el placebo (0.00212 mm por año). Todos estos cambios se observaron en mujeres con 80% de adherencia al tratamiento, independientemente de si recibió o no progesterona, hipolipemiantes o antihipertensivos (Hodis, H. et al, 2016; pp. 1224-1227).

Con respecto a la aterosclerosis coronaria, se utilizó la tomografía cardíaca para valorar en 167 mujeres del grupo en etapa posmenopáusica temprana (79 con placebo y 88 con estradiol) y 214 mujeres del grupo en etapa posmenopáusica tardía (113 con placebo y 101 con estradiol); de ellas se documentó que la aterosclerosis en el grupo en etapa postmenopáusica tardía fue mayor que en el grupo en etapa postmenopáusica temprana, sin embargo, no se encontró mayor diferencia entre el grupo con estradiol y el grupo con placebo. Con respecto al perfil lipídico, los niveles de LDL-C fueron menores y los niveles de HDL-C y triglicéridos fueron mayores en el grupo que utilizaba estradiol en comparación con el que utilizaba placebo; no se encontró diferencia en índice de masa corporal y la presión arterial entre el grupo con placebo y el grupo con estradiol. Se documentó la presencia de efectos adversos en 45 mujeres con placebo y 43 mujeres con estradiol; se presentó 2 muertes (por cáncer pancreático y por glioma), cáncer de seno (8 mujeres con placebo y 10 mujeres con estradiol), infarto de miocardio (3 mujeres con placebo y 1 mujer con estradiol) y trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar (2 mujeres con placebo y 3 mujeres con estradiol); estos efectos fueron dependientes del tipo de terapia que recibían, que del grupo postmenopáusico al que pertenecían (Hodis, H. et al, 2016; pp. 1227-1228).

Los autores concluyeron que el uso del estradiol, independientemente del uso de progesterona, en la progresión de la aterosclerosis, valorada con el grosor de la media-íntima de arteria carótida, variaba en función del tiempo en el que se iniciaba la terapia hormonal, en donde se observó menor progresión en el grupo en etapa postmenopáusica temprana en comparación con el grupo en etapa postmenopáusica tardía; no se observó diferencia en la progresión a aterosclerosis, valorada por tomografía cardíaca, de las arterias coronarias (Hodis, H. et al, 2016; p. 1230).

Por último, en el artículo elaborado por Giordano, S., Hage, F., Xing, D., Chen, Y., Allon, S., Chen, C. y Oparil, S. elaborado en el año 2016, corresponde a un metaanálisis de 25 estudios observacionales realizados en torno al tema de efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular de la terapia de reemplazo hormonal; recolectaron datos de estudios en animales con el propósito de extrapolarlos a humanos; se observó que el 17β -estradiol inhibe la lesión vascular, ya que retrasa la progresión y disminuye respuesta inflamatoria relacionada; los efectos vasoprotectores del 17β -estradiol son dependientes de la edad, probado en ratas, donde se documentó que la administración de estradiol aumenta neoformación de íntima, que al adicionarle el acetato de medroxiprogesterona redujo el efecto; esto podría extrapolarse y aplicarse en los resultados obtenidos del estudio WHI, en donde el simple hecho de adicionar acetato de medroxiprogesterona, incrementó el riesgo cardiovascular; por otro lado, si el 17β -estradiol se brinda posterior a 7 días de que se presente la lesión, perderá su efecto sobre la neoformación de la íntima, lo cual sugiere que, para que se produzca el efecto, deben estar presentes diversos eventos moleculares, los cuales toman lugar en las primeras 72 horas de realizada la lesión, demostrando que no depende de la administración a largo plazo. Con respecto a los marcadores inflamatorios asociados a la lesión, se observó que el uso de 17β -estradiol resulta en una disminución de marcadores inflamatorios, como las citoquinas y las quimioquinas, dentro de las que resaltan CINC-2 β y MCP-1, atenúa infiltración de leucocitos e inhibe la migración y proliferación de fibroblastos de la adventicia (Giordano, S., Hage, F., Xing, D., Chen, Y., Allon, S., Chen, C. y Oparil, S., 2016; pp. 6-7).

Con respecto al factor de necrosis tumoral α (TNF- α), se utilizó células vasculares del músculo liso de la aorta de las ratas, en donde la lesión provocó una liberación de CINC-2 β , MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 y P-selectina en 24 horas; al utilizar pretratamiento con el 17β -estradiol, se documentó la disminución en la expresión de los mediadores inflamatorios previamente mencionados, lo cual sugiere que el estrógeno inhibe el efecto del TNF- α . La inhibición de la proliferación - migración de los fibroblastos y la disminución de células vasculares del músculo liso producidas por la lesión, es un efecto frecuente, lo cual lleva a una alteración en la formación de la neoíntima. Todo lo explicado anteriormente ocurre en los ratones jóvenes, en los cuales se les administra 17β -estradiol; sin embargo, en los ratones ancianos (de más de 52 semanas), el uso de la 17β -estradiol no atenúa y hasta puede llegar a incrementar, la formación de neoíntima y la producción de mediadores de inflamación; esto, al extrapolarlo a los humanos, respalda la hipótesis de “ventana crítica”, la cual establece que si se brinda terapia de reemplazo hormonal en mujeres durante etapa posmenopáusia

tardía, en lugar de presentar efectos beneficiosos, puede incrementar el riesgo de aparición de las enfermedades de origen cardiovascular (Giordano, S. et al, 2016; pp. 7-9).

De todos los estudios clínicos anteriormente descritos, a excepción del WHI, el cual cuestionó y recomendó el cese de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas, avalan el uso de terapia hormonal para prevenir eventos de origen cardiovascular; al igual que en todos los usos que se le da en la actualidad, en otros sistemas del cuerpo diferentes a lo indicado por la FDA y la Sociedad Norteamericana de Menopausia, la terapia no debe utilizarse de manera rutinaria para la prevención, primaria o secundaria, de la aparición de enfermedades de origen cardiovascular. A pesar de que se ha comprobado su posible efectividad en el daño vascular, se debe recordar en todo momento que esta terapia aún puede relacionarse con aparición de eventos adversos, como lo son la trombosis venosa profunda, la cual puede provocar la aparición de tromboembolismo pulmonar y enfermedad cerebrovascular concomitante.

La hipótesis de la “ventana crítica” ha sido estudiada por la mayoría de los autores anteriormente mencionados, que se encuentran en el período posterior a la publicación del estudio WHI; esta ha sido de gran significancia para establecer en qué momento es ideal iniciar con la terapia hormonal y en qué momento sería perjudicial; Hodis, H et al (2016) Villa, P et al (2019) y Giordano, S (2016), establecen en conjunto que, el mejor momento de iniciar la terapia, es dentro de los primeros 10 años del cese de ciclos menstruales, con mayor énfasis en los primeros 5 a 6 años, donde se notificó menor tasa de aparición y mayor tasa de reparación del daño vascular; la utilización de la terapia hormonal en un período superior a los 10 años del cese de ciclos menstruales, no otorgó ningún beneficio en la tasa de aparición y reparación de daño vascular, más bien, se documentó incremento en aparición de enfermedades de origen cardiovascular secundario a avanzada aterosclerosis.

Con respecto a los efectos de terapia de reemplazo hormonal en el perfil lipídico, Hodis, H et al (2016) y Roelfsema, F et al (2018), determinaron que esta ejerce un efecto positivo en los niveles de LDL-C, noHDL-C y apolipoproteína B, que confieren menor intervención en desarrollo de eventos de origen cardiovascular, al tratarse de factores de riesgo. Con respecto a la dosis utilizada, Villa, P. et al (2019) establecieron en su metaanálisis, que la cantidad del fármaco administrado interfiere con la aparición o no de eventos cardiovasculares; si se utilizan estrógenos a una dosis entre 0.3 mg y 0.625 mg se observa una disminución de los eventos coronarios; caso contrario ocurre cuando se utilizan dosis limítrofes, ya que si se utiliza una dosis menor o igual a 0.3 mg, existe una mayor

probabilidad de que se presenten pocos efectos en la coagulación de la sangre y los marcadores inflamatorios, lo cual conlleva a mayor riesgo de presentación de tromboembolismo venoso; caso similar ocurre con la administración de una dosis mayor o igual a 0.625 mg, la cual se ha vinculado con mayor tasa de aparición de enfermedad cerebrovascular. Todo esto evidencia que la terapia de reemplazo hormonal no es un tema sencillo y debe individualizarse cada caso.

Los efectos adversos de la terapia de reemplazo hormonal en el sistema cardiovascular incluyen, la trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y la enfermedad cerebrovascular, todas vinculadas entre sí; el primer estudio en proponer dicho efecto en el sistema cardiovascular fue el WHI; en la actualidad, diversos estudios clínicos respaldan los hallazgos del anterior mencionado. Uno de ellos es el elaborado por Vinogradova, Y., Coupland, C. y Hippisley, J. publicado en el año 2018, el cual fue un metaanálisis de casos y controles obtenidos de las principales bases de datos disponibles en el Reino Unido, que son la QResearch and Clinical Practice Research Datalink. De ellos, se seleccionó los relacionados a trombosis venosa entre enero de 1998 y febrero de 2017, que tuvieran al menos un año de uso de la terapia de reemplazo hormonal con datos sobre el tipo de terapia, la dosis (que se considera como baja (estrógenos equinos conjugados menor o igual 0.625 mg, estradiol oral menor o igual a 1 mg o estradiol transdérmico menor o igual a 50 µg) o alta) y duración de la exposición (reciente (menos de 90 días), pasada (91-365 días) o no tuvo exposición; la prescripción se catalogó como de corta duración (menor de 84 días) o de larga duración (mayor de 84 días)); también se incluyó fármacos que contienen estrógenos artificiales, como la tibolona, que se utiliza para síntomas vasomotores y genitourinarios, y el Raloxifeno, que se utiliza para la osteoporosis (pp. 2-3).

Con respecto a los resultados, se identificaron 80396 casos y controles, en los cuales más de la mitad eran mayores de 65 años, con comorbilidades como el cáncer, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica; de estos, se documentó que 5798 mujeres (7.2%) con diagnóstico de trombosis venosa y 21670 controles (5.5%), estuvieron expuestos a terapia hormonal en los 90 días previos a recolección de datos. Dentro de las variantes farmacológicas utilizadas, se determinó que 4915 casos y 16938 controles utilizaron preparaciones orales, de las cuales 102 casos y 312 controles también utilizaban, concomitantemente, preparaciones transdérmicas; 880 casos y 4731 controles utilizaban solo terapia hormonal por vía transdérmica, siendo la mayoría en parches. La exposición a terapia hormonal en los 90 días previos se asoció con un incremento del 43% del

riesgo de trombosis venosa comparado en la población que no utilizó terapia el año previo; de ellas, las preparaciones por vía oral se asociaron con el incremento significativo del riesgo de trombosis venosa, mientras que, por el otro lado, el uso de la vía transdérmica no asoció ningún caso. De las preparaciones orales, se determinó que el uso de los estrógenos equinos conjugados se asocia a un mayor riesgo que aquellos que contienen solamente estradiol (15% de reducción del riesgo); si se utiliza terapia combinada con progesterona, el uso, tanto de estrógenos equinos conjugados como de preparaciones a base de estradiol, se vincularon con incremento del riesgo de trombosis venosa en comparación con aquellos que no utilizaron terapia en el año previo; la combinación que acarrea mayor riesgo es la que contiene estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona y la combinación que se asocia con menor riesgo es la compuesta por estradiol y dihidrogesterona. Las exposiciones pasadas no se encuentran asociadas con incremento del riesgo de trombosis de origen venoso (Vinogradova, Y., 2018; pp. 3-7).

Los autores concluyeron que preparaciones orales con estrógenos equinos conjugados se asocia, con o sin progesterona se asocia con un mayor incremento en el riesgo de trombosis venosa que en aquellas preparaciones basadas en estradiol; la dosis interfiere en el riesgo, documentándose que su utilización a dosis elevadas se asocian con incremento del mismo. La vía transdérmica no mostró ningún efecto en el riesgo (Vinogradova, Y., 2018; p.13).

Apoyando las diferencias existentes entre el uso de la vía oral contra la vía transdérmica en el riesgo de la trombosis venosa, Mohammed, K., Moain, A., Dabrh, A., Benkhadra, K., Nofal, A., Carranza, B., Prokop, L., Montori, V., Faubion, S. y Hasan, M., en el año 2015, realizaron un meta-análisis entorno a este tópico. Respecto a los resultados, todos los estudios incluidos fueron tipo observacional (10 estudios de controles y 5 estudios de cohorte). De ellos, 22489 mujeres recibían estrógenos por la vía oral y 5671 mujeres recibían por la vía transdérmica. Con respecto al riesgo de trombosis venosa, nueve estudios, cuya muestra tenía una edad promedio de 57.7 +/- 6.3 años, se reportó trombosis; de estos casos, los que recibieron la terapia hormonal por vía oral presentaron un incremento en el riesgo en comparación con aquellos que la recibían por vía transdérmica; dos estudios reportaron incremento en el riesgo de trombosis venosa profunda con el uso de la vía oral, mientras que un estudio reportó un incremento no significativo en el riesgo de tromboembolismo pulmonar con el uso de la vía oral. Respecto al riesgo coronario, cuatro estudios, con una muestra con edad promedio de 60.5 +/- 11.1 años de edad, reportaron mayor incidencia de infarto agudo de

miocardio, sin embargo, un metaanálisis no mostró una diferencia entre el uso de la vía oral o vía transdérmica en esta situación. Con respecto al riesgo de enfermedad cerebrovascular, un estudio de casos y controles, cuya muestra tenía una edad promedio de 70.3 +/- 7.3 años de edad, reportó incremento del riesgo, vinculado con el uso de la vía oral (Mohammed, K., Moain, A., Dabrh, A., Benkhadra, K., Nofal, A., Carranza, B., Prokop, L., Montori, V., Faubion, S. y Hasan, M., 2015; pp. 4016-4018).

Por lo tanto, los autores concluyeron que el uso de la terapia de la reemplazo hormonal por vía oral tiene mayores efectos adversos en el sistema cardiovascular, incrementando el riesgo de aparición de los episodios de trombosis venosa, la cual puede originar la aparición de la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar y, en ocasiones, la enfermedad cerebrovascular; no se encontró mayor incidencia de infarto de miocardio (Mohammed, K. et al, 2015; p. 4018).

Complementando al artículo anterior, debido a que deja duda sobre la aparición de enfermedad cerebrovascular, el siguiente estudio realizado por Canonico, M., Carcaillon, L., Plu-Bureau, G., Oger, E. Singh-Manoux, A., Tubert-Bitter, P., Elbaz, A. y Scarabin, P. publicado en el año 2016, es un estudio de casos y controles, en el cual, los datos se obtuvieron del Sistema Nacional de Salud Francés durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2011. Se obtuvo una muestra de 3144 casos de eventos cerebrovasculares isquémicos y 12158 controles, en un rango de edad entre 51-62 años. Fueron clasificadas de acuerdo a la historia de exposición (menor o mayor a tres meses), la vía de administración (oral o transdérmica), tipo de progesterona adicionada (progesterona, los derivados de la pregnano, los derivados del norpregnano y derivados de nortestosterona) y la dosis del estradiol (Baja: estrógenos orales menor o igual a 1 mg por día o estrógenos transdérmicos menor a 50 µg por día; intermedia: estrógenos orales a 1.5 mg por día o estrógenos transdérmicos a 50 µg por día; elevada: estrógenos orales mayor o igual a 2 mg por día o estrógenos transdérmicos mayor a 50 µg por día) (Canonico, M., Carcaillon, L., Plu-Bureau, G., Oger, E. Singh-Manoux, A., Tubert-Bitter, P., Elbaz, A. y Scarabin, P., 2016; pp. 1734-1735).

Con respecto a los resultados, se determinó que la edad media era similar entre casos y controles; los casos fueron más propensos a estar asociados a una patología de fondo, como diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia. En modelos ajustados, la administración de estrógenos por vía oral se asoció con incremento del riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica en comparación con la vía transdérmica, la cual no asoció ningún caso. Esto se vio más incrementado con la dosis,

ya que el uso de una dosis elevada de estrógenos por vía oral, se asocia con incremento en el riesgo de aparición de dicha patología; este efecto no se evidenció con el uso de estrógenos transdérmicos. También se documentó que el riesgo depende del tipo de progestágeno utilizado; las mujeres que utilizaron progesterona, derivados de pregnano y derivados de nortestosterona no asociaron evento cerebrovascular de tipo isquémico, mientras que aquellas que utilizaron derivados de norpregnano se asociaron con un incremento en el riesgo de aparición de esta condición. Se estimó, entonces de 22 a 30 casos de trombosis venosa por cada 10000 usuarias de terapia de reemplazo hormonal por vía oral (Canónico, M. et al, 2016; pp. 1735-1737).

Los autores de este metaanálisis concluyeron que los estrógenos, tanto por la vía oral como por la vía transdérmica, y los progestágenos son factores importantes vinculados con el desarrollo de enfermedad cerebrovascular; de todos, la opción más segura son los estrógenos transdérmicos por un corto período de tiempo (Canónico, M. et al, 2016; p. 1737).

De los artículos previamente mencionados, se establece que el uso de estrógenos transdérmicos, son la mejor opción para evitar desarrollo de condiciones cardiovasculares que son potencialmente mortales y, en caso de no serlo, disminuyen la calidad de vida. Dentro de esas condiciones se puede mencionar la trombosis venosa, de la cual, secundariamente, se puede presentar trombosis venosa profunda, la enfermedad cerebrovascular y el tromboembolismo pulmonar, cuya fisiopatología va a consistir en la migración de un coágulo por el torrente sanguíneo, posicionándose en las arterias y las venas relacionadas a esos sitios. Por lo tanto es sumamente necesario que la terapia hormonal sea administrada por la ruta más segura, que es la transdérmica, por el menor tiempo posible y a la menor dosis posible con el fin de evitar el desarrollo de efectos adversos.

Otro de los efectos adversos documentados del uso de la terapia de reemplazo hormonal en la población postmenopáusica es el incremento del riesgo de padecer cáncer; los principales tipos de cáncer son el de seno, el de endometrio y algunos tipos de ovario. Sin embargo; existen otros tipos de cáncer cuya aparición se ha vinculado con presencia de receptores estrogénicos a nivel de esos órganos; todo esto ha sido analizado por la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) con el paso de los años.

En el artículo realizado por Simin, J., Tamimi, R., Lagergren, J., Adami, H., y Brusselaers, N. (2017), se respalda lo establecido previamente por la Sociedad Norteamericana de Menopausia; los autores buscaban evaluar el riesgo de desarrollar cáncer de cualquier tipo en mujeres que utilizaban

terapia de reemplazo hormonal. Se realizó desde el 1 de julio del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2012. De la base nacional “Swedish Prescribed Drug Registry”, se tomaron los datos de 290186 mujeres suecas que cumplieran con una edad mayor o igual a 40 años en el momento de la primera prescripción y, con mínimo, una prescripción de terapia de reemplazo hormonal vía sistémica; esta muestra se comparó con “población de fondo total”, que se obtuvo de las bases “Swedish Registry of Total Population” y “Cancer Registry” para calcular el índice de incidencia estandarizado (SIR, por siglas en inglés) con 95% de intervalo de confianza, que estima el riesgo de desarrollar cáncer (Simin, J., Tamimi, R., Lagergren, J., Adami, H., y Brusselsaers, N., 2017; p. 61).

La población se dividió en dos grandes grupos, dependiendo del régimen terapéutico instaurado, que son: los usuarios que utilizaban únicamente estrógenos (estradiol, estriol o tibolona) y usuarios que utilizaban la combinación de estrógenos y progestinas (al menos una prescripción del segundo durante el período de estudio, administrado de forma continua y/o secuencial); todos indicados con las dosis estandarizadas internacionalmente; para un mejor análisis de la información, los autores dividieron los tipos de cáncer en tres grandes grupos: los cánceres de órganos reproductores (seno, endometrio y ovario), los cánceres gastrointestinales (esófago, estómago, páncreas, vesícula biliar, conductos biliares, hígado, colon y recto) y otros tipos de cáncer (pulmón, piel, riñón, tiroides y el sistema nervioso central). El SIR con 95% de intervalo de confianza se utiliza para estimar el riesgo relativo de cáncer; los autores lo calcularon como incidencia observada, en el estudio, de desarrollo del cáncer de cualquier tipo en mujeres que utilicen terapia de reemplazo hormonal, dividido entre la incidencia de cáncer de cualquier tipo en la población general de la misma edad; los datos fueron analizados en tres grandes categorías: rango de edad (40-49, 50-59, 60-69 y ≥ 70 años), el año que se prescribió la terapia (2005-2006, 2007-2009 y 2010-2012) y el régimen (solo los estrógenos o la combinación de estrógenos y progestágenos) (Simin, J. et al, 2017; pp. 61-62).

De las 290186 mujeres que utilizaban terapia de reemplazo hormonal al inicio del estudio (2005-2012), 135988 de las mujeres (aproximadamente el 47%) utilizaban solo estrógenos, y 154189 de las mujeres (aproximadamente el 53%) utilizaban la combinación de estrógenos y progestágenos. Respecto al año de prescripción, el grupo predominante fue el del período 2005-2006, ya que aportó una muestra de 208555 mujeres (71.9%), donde 100090 mujeres (48%) utilizaban solo estrógenos y 108465 mujeres (52%) utilizaban combinación de estrógenos y progestágenos; el segundo grupo más frecuente fue el del período 2007-2009, ya que aportó una muestra de 46736 mujeres (16.1%),

donde 20553 mujeres (44%) utilizaban solo estrógenos y 26183 mujeres (56%) la combinación de estrógenos y progestágenos; el último grupo fue el del período 2010-2012, que aportó una muestra de 34895 mujeres (12%), donde 15345 mujeres (44%) utilizaban solo estrógenos y 19550 mujeres (56%) utilizaban la combinación de estrógenos y progestágenos (Simin, J., et al, 2017; p. 62).

Respecto a los grupos de edad, la población de 40-49 años contaba con 46299 mujeres (16%), donde 14196 mujeres (31%) utilizaban estrógenos y 32103 mujeres (69%) utilizaban combinación de estrógenos-progestágenos; en la población de 50-59 años se contaba con 127773 mujeres (44%, grupo predominante), en donde 43385 mujeres (34%) utilizaba estrógenos y 84388 mujeres (66%) combinación; la población de 60-69 años se conformó con 59592 mujeres (20.5%), donde 28887 mujeres (48%) utilizaba estrógenos y 30703 mujeres (52%) combinación; por último, en población ≥ 70 años se contaba con 56522 mujeres (19.5%), donde 49529 mujeres (88%) utilizaba estrógenos y 7002 mujeres (12%) combinación (Simin, J., et al, 2017; p. 62).

Los resultados del estudio sugieren que en toda mujer que utilice terapia de reemplazo hormonal sistémica, sea por un período corto o largo, se incrementa el riesgo de padecer cáncer de cualquier tipo en aproximadamente 9% (SIR 1.09) en comparación con el resto de la población femenina que no la utiliza. Se documentó que el riesgo de cáncer tiende a incrementar conforme avanzan los años (mayor incidencia en las mujeres mayor o igual a 70 años) y que el régimen terapéutico instaurado es realmente relevante, ya que el riesgo de desarrollar cáncer es ligeramente mayor en las mujeres que utilizan terapia combinada (8682 mujeres) comparado con aquellas con únicamente estrógenos (8131 mujeres); el estrógeno seleccionado para la terapia influyó negativamente en el riesgo, siendo éste mucho mayor al utilizar tibolona (SIR 1.14), mientras que, por otro lado, el progestágeno solo influyó de manera negativa al utilizarse de forma continua (SIR 1.18; incremento 18%) (Simin, J., et al, 2017; p. 62).

Los resultados en el grupo “cáncer de órganos reproductores” evidenciaron que el riesgo general de desarrollar cáncer en cualquier órgano considerado como reproductor (seno, endometrio, ovario) está incrementado en la población que utiliza terapia de reemplazo hormonal (8160 mujeres) y fue, a grandes rasgos, más elevado en aquellas mujeres que utilizan terapia combinada (4708 mujeres) que en aquellas que solo utilizan los estrógenos (3452 mujeres) (Simin, J., et al, 2017; p. 63).

La aparición de cáncer de seno está frecuentemente asociada al uso de la terapia hormonal en la población femenina genéticamente susceptible; Simin, J., et al (2017) documentaron en su estudio,

la presencia de cáncer de seno en 6376 mujeres, que corresponde al 2.2% del total de mujeres que utilizaban terapia hormonal; el riesgo fue mayor con la combinación de estrógenos-progestágenos (3828 mujeres, SIR 1.4) que con solo los estrógenos (2548 mujeres, SIR 1.05); se consideró, como un factor de riesgo adicional, el grupo etario al que pertenecían las participantes, donde se observó mayor incremento del riesgo en mujeres mayor o igual a 70 años (SIR en promedio 1.28, SIR 1.00 con solo estrógenos y 2.19 con terapia combinada). La elección de los estrógenos y progestágenos jugó un papel decisivo en la estimación del riesgo; respecto a los estrógenos, se observó incremento del riesgo al utilizar tibolona (SIR 1.36) y estradiol (SIR 1.14), y disminución del riesgo al utilizar estradiol (SIR 0.85); respecto a los progestágenos, se observó un mayor incremento en el riesgo al utilizarlo de la manera continua (SIR 1.57) que secuencial (SIR 1.13) (Simin, J., et al, 2017; p. 63-64).

El riesgo de desarrollar cáncer de seno dependiendo de la terapia hormonal instaurada se explica con mayor detalle en el estudio realizado por Brusselaers, N., Tamimi, R., Konings, P., Rosner, B., Adami, H. y Lagergren, J. en el año 2018, la mayoría de estos autores participaron en el estudio clínico mencionado previamente, utilizando el mismo espacio temporal (1 de julio del 2005-31 de diciembre del 2012) y, por ende, la misma población y/o muestra: 290186 mujeres con edad mayor o igual a 40 años al momento de la primera prescripción de terapia hormonal, con al menos una prescripción sistémica; el objetivo del estudio era valorar diferentes opciones de terapia hormonal y su influencia en el riesgo de desarrollar el cáncer de seno más adelante (Brusselaers, N., Tamimi, R., Konings, P., Rosner, B., Adami, H. y Lagergren, J., 2017; p. 1772).

De las 290186 mujeres que participaron en este estudio, 135988 mujeres (46.9%) utilizaron solo estrógenos y 154198 mujeres (53.1%) utilizaron terapia combinada; la ruta de administración fue oral en 243682 mujeres (84%, de primera elección), cutánea en 35826 mujeres (12.3%) o de ambas en 10678 mujeres (3.7%). De los estrógenos, 53339 mujeres (39.2%) utilizaron el estradiol, 55653 mujeres (40.9%) utilizaron el estriol, 17992 mujeres (13.2%) utilizaron la tibolona y 1161 mujeres (0.9%) utilizaron los estrógenos equinos conjugados. De los progestágenos, 92381 mujeres (60%) lo utilizaron de manera continua y 28263 mujeres (18.3%) lo utilizaron de manera secuencial; con el tipo de progestágeno, 85659 mujeres (55.6%) utilizaron progestágenos derivados de testosterona y 47308 mujeres (30.7%) utilizaron los progestágenos derivados de progesterona (Brusselaers, N., Tamimi, R., Konings, P., Rosner, B., Adami, H. y Lagergren, J., 2018; p. 1772).

La diferencia en el riesgo de desarrollar cáncer de seno son el tipo de formulación, año de inicio, uso actual contra uso previo. Los resultados indicaron que existía incremento en el riesgo de cáncer de seno en aquellas mujeres que utilizaron activamente terapia hormonal durante el período en que se realizó el presente estudio (OR: 1.38), que fue mucho mayor en las mujeres que utilizaron terapia combinada (OR: 1.77) que en las que utilizaron únicamente estrógenos (OR: 1.08); respecto al año de inicio, se documentó que conforme avanza la edad, existe mayor riesgo de desarrollar cáncer de seno, siendo más elevado en mujeres mayor o igual a 70 años que utilizan o utilizaron la terapia de reemplazo hormonal: población menor de 60 años, tanto actual como previa, carecen de incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de seno (OR promedio 0.74 en mujeres que se encontraban usando terapia hormonal durante la realización del estudio y OR promedio 0.51 aquellas que previamente usaron terapia hormonal); en población entre 60-69 años existe incremento del riesgo de cáncer de seno en mujeres que se encontraban utilizando terapia hormonal durante la realización del estudio (OR: 2.08), siendo mayor en aquellas que utilizaban terapia combinada (OR: 2.38) que en las que utilizaban únicamente estrógenos (OR: 1.65); en población mayor o igual a los 70 años, se presentó incremento en el riesgo de cáncer de seno en mujeres que se encontraban usando terapia hormonal durante la realización del estudio (OR: 1.38), siendo mayor en mujeres con terapia combinada (OR: 2.38) que en mujeres con únicamente estrógenos (OR: 1.65), y además, se encontró incremento en el riesgo de cáncer en seno en mujeres que, previo al estudio, usaron terapia estrogénica (OR: 1.18) (Brusselaers, N. et al, 2018; p. 1772).

Respecto a la duración de la terapia hormonal y riesgo de cáncer de seno, los autores únicamente tomaron en consideración a los grupos cuya primera prescripción de terapia hormonal se dio en el año 2006 y al inicio del año 2007. Para todas las mujeres con prescripción de terapia en el año 2006 (independientemente del régimen establecido): con un período de utilización menor a 12 meses no se documentó incremento del riesgo; con un período de utilización entre 12-35 meses se documentó incremento en el riesgo que no cambió significativamente con la edad (OR: 1.37); y con un período de utilización mayor o igual a 36 meses no se documentó incremento en el riesgo (OR: 0.65); todo lo anterior se sintetizó en que existe un incremento del riesgo con el uso de terapia hormonal mayor o igual a 12 meses; no varió significativamente con el avance de la edad (OR: 1.03) (Brusselaers, N. et al, 2018; p. 1772).

Al evaluar cada régimen terapéutico específicamente, no se observaron diferencias altamente significativas en el riesgo de cáncer: Para mujeres con prescripción de solo estrógenos: con período de utilización menor a 12 meses no se documentó incremento del riesgo; con período de utilización entre 12-35 meses se documentó un incremento del riesgo que no cambió significativamente con edad (OR: 1.22); con período de utilización mayor o igual a 36 meses no se documentó incremento en el riesgo (OR: 0.50); todo lo anterior se sintetizó en que existe un incremento del riesgo con el uso de la terapia hormonal mayor o igual a 12 meses en menores de 60 años (OR: 1.01) y entre 60-69 años (OR: 1.06), pero no en mayores de 70 años (OR: 0.69), que conlleva a que el riesgo general, sea relativamente menor en cualquier grupo de edad (OR: 0.89). Para las mujeres con prescripción de la terapia combinada: con período de utilización menor a 12 meses, no se documentó incremento del riesgo; con un período de utilización entre 12-35 meses se documentó el mayor incremento del riesgo, de ambos grupos en estudio, que varió, de manera significativa, con edad (OR general: 1.47; OR menor de 60 años: 1.52, OR entre 60-69 años: 1.36 y OR mayores de 70 años: 1.2); con período de utilización mayor o igual a 36 meses, no se documentó incremento en el riesgo (OR: 0.82); todo lo anterior se sintetizó en que sí existe un incremento del riesgo al utilizar la terapia hormonal por un período mayor o igual a 12 meses, que no cambió significativamente con el avance de la edad (OR: 1.17) (Brusselsaers, N. et al, 2018; p. 1772-1773).

Al evaluar, específicamente, a las mujeres que, durante la realización del estudio, usaron terapia hormonal de manera activa, se observó que existe poca y/o ninguna diferencia en el incremento del riesgo entre el grupo cuya prescripción se realizó en el 2006 y el grupo cuya prescripción se realizó a principios del 2007. Para las mujeres con prescripción de la terapia en el año 2006 (independiente al régimen establecido): con período de utilización menor a 12 meses no se observó incremento del riesgo; con período de utilización entre 12-35 meses, se encontró incremento del riesgo (OR: 1.13), que fue altamente significativo en las menores de 60 años (OR: 1.50); y con período de utilización mayor o igual a 36 meses no se documentó incremento en el riesgo; todo lo anterior se sintetizó en que no existe incremento del riesgo al utilizar terapia hormonal por un período mayor o igual a 12 meses (OR: 0.64), a pesar del incremento en menores de 60 años. Para las mujeres con prescripción de terapia al inicio del año 2007 (independiente al régimen establecido): con período de utilización menor a 12 meses no se documentó incremento del riesgo; con período de utilización entre 12-35 meses, se documentó incremento del riesgo (OR: 1.37), solo exceptuando a las mayores de 70 años; y con período de utilización mayor o igual a 36 meses no se documentó incremento del riesgo (OR:

0.4); todo lo anterior se sintetizó en que no existe incremento del riesgo al utilizar terapia hormonal por un período mayor o igual a 12 meses (OR: 0.82) (Brusselaers, N. et al, 2018; p. 1773).

Al valorar, por régimen terapéutico, a la población que utilizaba terapia de reemplazo hormonal de manera activa en el momento en que se realizó el estudio, no se observaron diferencias altamente significativas en el riesgo de cáncer de seno. Para las mujeres con prescripción de solo estrógenos en el 2006: con un período de utilización menor a 12 meses no se documentó incremento del riesgo; con período de utilización entre 12-35 meses, se documentó un incremento en el riesgo únicamente entre los 60-69 años (OR: 1.18), dejando al riesgo general sin alteraciones evidentes (OR: 0.78); y con período mayor o igual a 36 meses no se documentó incremento del riesgo (OR: 0.22); todo lo anterior se sintetizó en que no existe incremento del riesgo al usar únicamente terapia estrogénica en un período mayor o igual a 12 meses. Para las mujeres con prescripción de solo los estrógenos en el 2007: con un período de utilización menor a 12 meses no se documentó incremento del riesgo; con período de utilización entre 12-35 meses, se documentó un incremento del riesgo general (OR: 1.02), siendo mayor en la población menor de 60 años (OR: 1.39); y con un período mayor o igual a 36 meses no se documentó incremento del riesgo (OR: 0.27); todo lo anterior se sintetizó en que, al igual que las prescripciones en el 2006, no existe incremento en el riesgo de utilizar únicamente la terapia estrogénica en un período mayor o igual a 12 meses (Brusselaers, N. et al, 2018; p. 1773).

Continuando con lo anterior: Para las mujeres con prescripción de terapia combinada en el 2006: con período de utilización menor de 12 meses no se documentó incremento del riesgo; con período de utilización entre 12-35 meses, se documentó incremento del riesgo (OR: 1.47), siendo mayor en el grupo de menores de 60 años (OR: 1.68); y con un período mayor o igual a 36 semanas, no se documentó incremento del riesgo (OR: 0.82); todo lo anterior se sintetizó en que no hay incremento del riesgo al utilizar terapia combinada (OR: 0.77). Para las mujeres con la prescripción de terapia combinada en el 2007: con período de utilización menor de 12 meses no se documentó incremento del riesgo; con período de utilización entre 12-35 meses, se documentó incremento del riesgo (OR: 1.64), siendo mayor en el grupo de las menores de 60 años (OR: 1.61) y el grupo entre 60-69 años (OR: 2.34); y con período mayor o igual a 36 semanas no se documentó incremento del riesgo (OR: 0.45); todo lo anterior se sintetizó en que existe un incremento en el riesgo al utilizar la terapia combinada en la población entre 60-69 años (OR: 1.44), que no afecta al riesgo general (OR: 0.94) (Brusselaers, N. et al, 2018; p. 1773).

Respecto a las diversas formulaciones estrogénicas utilizadas en la terapia hormonal y riesgo de desarrollar cáncer de seno, las mujeres que usaban únicamente estrógenos en general (en el pasado y en el presente) presentaron una disminución en el riesgo (OR: 0.83) en comparación con aquellas que nunca han usado terapia de reemplazo hormonal; sin embargo, al solo tomar la muestra de las mujeres que usaban actualmente terapia de reemplazo hormonal, se documentó un incremento del riesgo (OR: 1.08). Al evaluar el efecto de cada formulación, por separado, de todas las usuarias de terapia hormonal (independientemente de si la utilizó en el pasado o si la utilizó al momento de la realización del estudio), se observó que el estradiol y el estriol no incrementaron el riesgo de cáncer (OR: 0.89 y OR: 0.61, respectivamente) pero los estrógenos equinos conjugados y la tibolona sí lo incrementaron (OR: 1.33 y OR: 1.15, respectivamente); al evaluar específicamente el efecto de las diversas formulaciones en mujeres que, al momento de la realización del estudio, utilizaban terapia hormonal, se observó que el uso del estradiol (OR: 1.12), los estrógenos equinos conjugados (OR: 4.47) y la tibolona (OR: 1.68) incrementaban significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de seno (Brusselaers, N. et al, 2018; p. 1773).

Respecto a las diversas formulaciones con progesterona utilizadas en terapia hormonal y riesgo de desarrollar cáncer de seno, los autores establecieron que el riesgo va a depender, principalmente, de la fórmula y del patrón de uso seleccionado. Al evaluar el efecto de la formulación, por separado, de todas las usuarias con terapia hormonal (independientemente de si se utilizó en el pasado o si se utilizó al realizar el estudio), se observó que el uso de los estrógenos y los progestágenos derivados de progesterona administrados de manera continua (OR: 1.38) y uso de estrógenos y progestágenos derivados de testosterona administrados de forma continua (OR: 1.63), incrementaron el riesgo del cáncer de seno, en comparación con la administración secuencial, que no mostró incremento alguno (OR: 0.97 y OR: 0.76, respectivamente); al evaluar, específicamente, el efecto de la formulación en mujeres que, al momento de la realización del estudio, utilizaba la terapia hormonal, se observó mayor incremento del riesgo con el uso de los derivados de la progesterona administrados de forma continua (OR: 2.18) y de derivados de la testosterona administrados de forma continua (OR: 2.66) que con el uso de los mismos productos, administrados de forma secuencial (OR: 1.37 y OR: 1.12, respectivamente) (Brusselaers, N. et al, 2018; p. 1773).

Respecto a la vía de administración y el riesgo de desarrollar cáncer de seno, se documentó que en todas las usuarias con terapia hormonal (independientemente de si se utilizó en el pasado o si se

utilizó al momento de la realización del estudio) existía incremento del riesgo al administrarse por la vía oral (OR: 1.04) al compararlo con la administración por la vía cutánea (OR: 0.98); al observar el régimen, se estableció que, entre las mujeres que utilizan únicamente estrógeno, no se presentaba incremento del riesgo (OR vía oral: 0.82 y OR vía cutánea: 0.90) en comparación con aquellas que utilizan terapia combinada, que sí presentaban incremento del riesgo, siendo éste mayor por la vía oral que por la vía cutánea (OR vía oral: 1.27 y OR vía cutánea: 1.11). Al evaluar, específicamente, a las mujeres que, al momento de la realización del estudio, utilizaba terapia hormonal, se observó incremento del riesgo en ambas vías de administración (OR vía oral: 1.44 y OR vía cutánea: 1.28) independientemente de si utilizaba únicamente los estrógenos (OR vía oral: 1.08 y OR vía cutánea: 1.19) o si utilizaba la terapia combinada (OR vía oral: 1.86 y OR vía cutánea: 1.40), siendo mayor en ésta última (Brusselaers, N. et al, 2018; p. 1773).

El uso de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres supervivientes de cáncer de seno siempre ha sido un tema controversial, ya que, como se analizó previamente, provoca incremento del riesgo de desarrollar esta condición. Lupo, M., Dains, J. y Madsen, L., en su estudio publicado en el 2015, buscaban establecer la tasa de recurrencia y de mortalidad del cáncer de seno asociada al uso de la terapia de reemplazo hormonal; para lograr esto, los autores reunieron diversos ensayos clínicos y estudios clínicos, tanto retrospectivos como prospectivos, de diversas bases de datos, con un rango cronológico que va desde enero de 1999 hasta febrero de 2014 (Lupo, M., Dains, J. y Madsen, L., 2015; p. 323).

Respecto a la tasa de recurrencia, Lupo, M. et al (2017) citando el estudio clínico realizado por Holmberg et al (2008), obtuvo que en una muestra de 442 mujeres con el antecedente de cáncer de seno y uso de terapia de reemplazo hormonal, por aproximadamente 4.1 años, se incrementó la tasa de recurrencia a 17.6% en comparación con las mujeres que no la utilizaron, que tuvieron una tasa de recurrencia de 3.2%; los autores, adicionalmente, citaron el estudio clínico realizado por Fahlen et al (2013), donde se dio seguimiento a 378 mujeres con el antecedente de cáncer de seno y el uso de la terapia de reemplazo hormonal (únicamente estrógenos o combinada), por aproximadamente 10.8 años, en el que 188 mujeres utilizaron la vía sistémica por un período de 1.4 a 3.8 años y 190 mujeres utilizaron la vía local (geles-supositorios vaginales a dosis bajas), y se reportó incremento en la tasa de recurrencia del 7.4% en mujeres que utilizaron la terapia combinada por vía sistémica, pero con la singularidad de que solo ocurrió en el seno contralateral; por último, contrastando a los

dos estudios previamente mencionados, los autores citaron el estudio clínico realizado por Brewster et al (2007), donde se le dio seguimiento a 2327 mujeres con cáncer de seno en etapa temprana, de las cuáles, 735 mujeres utilizaron la terapia de reemplazo hormonal por vía oral y 1592 mujeres no la utilizaron, y se reportó incremento significativo en el riesgo de recurrencia por paciente entre las que no utilizaron terapia hormonal (19.4%) y las que utilizaron terapia hormonal (9.8%). Respecto a la tasa de mortalidad, los autores no lograron hacer una estimación, por falta de estudios clínicos 100% enfocados en determinarla. Para analizar el incremento en el riesgo de recurrencia en mujeres supervivientes de cáncer que utilizan terapia de reemplazo hormonal, los autores encontraron tres factores que influyen de manera significativa (de menor a mayor impacto): la vía de administración (oral vs. vaginal), cáncer de seno con receptor hormono-positivo o con receptor hormono-negativo y duración de la terapia (pp. 324-326).

Respecto a la influencia de la vía de administración, los autores citaron el estudio realizado por Fahlen et al (2013), en donde se observó que las mujeres que utilizaron terapia hormonal por la vía oral presentaron incremento en el riesgo de recurrencia del 7.4% del seno contralateral al afectado previamente en comparación con las mujeres que utilizaron la terapia hormonal local (gel, cremas o supositorios a dosis bajas), que presentaron incremento del riesgo de recurrencia de por lo menos 2.1% del seno contralateral. Otros estudios citados por los autores que apoyaron el estudio realizado por Fahlen et al (2013), sobre que la terapia hormonal local no incrementa el riesgo de recurrencia de cáncer de seno, son los elaborados por Durna et al (2002), Dew et al (2003) y Le Ray et al (2012) en donde establecen: en el primer estudio, realizado por Durna et al (2002), se documentó que las mujeres que utilizaron estrógenos vaginales presentaron una disminución significativa en el riesgo de recurrencia (9.1%) en comparación con las que utilizaron otras vías de administración o, que de plano, no utilizaron terapia hormonal (29.5%); el segundo estudio, realizado por Dew et al (2003), documentó que, con la utilización de estrógenos tópicos vaginales, se presentó una disminución en el riesgo de recurrencia (9%) en comparación con la utilización de terapia no tópica (22.4%); para finalizar, en el tercer estudio, realizado por Le Ray et al (2012), se observó que no existe incremento significativo en el riesgo de recurrencia al utilizar la terapia hormonal local (Lupo, M. et al, 2015; pp. 326-327).

Respecto a la diferencia entre el cáncer de seno receptor hormono-positivo y hormono-negativo, el riesgo de recurrencia va a depender del estado del receptor estrogénico y receptor progestágeno;

los autores citaron el estudio realizado por Brewster et al (2007), donde se observó que en mujeres que nunca utilizaron terapia hormonal no presentaron incremento en el riesgo de recurrencia basado en el estado del receptor estrogénico y receptor progestágeno, mientras que en mujeres que usaron la terapia hormonal se observó un incremento significativo en el riesgo de recurrencia de hasta un 25% en mujeres con receptor estrogénico y progestágeno negativo en comparación con las mujeres con receptor estrogénico y progestágeno positivo, con incremento del riesgo de recurrencia de 10%; estos resultados no se pudieron comparar con otros estudios clínicos (Lupo, M. et al, 2015; p. 327).

Respecto a la duración de la terapia, se determinó, de manera indirecta al no contar con estudios que analicen directamente la relación entre el tiempo y el riesgo, que el uso prolongado de la terapia de reemplazo hormonal (24 a 42 meses, según lo establecido en los estudios realizados por Decker et al (2003), Fahlen et al (2013) y Holmberg et al (2008)) incrementa el riesgo en la recurrencia del cáncer de seno en comparación con el uso más reducido de terapia hormonal (12 a 22 meses, según lo establecido por DiSaia et al (2000) y Durna et al (2002)), en donde se documentó una reducción en el riesgo de recurrencia del cáncer de seno (Lupo, M. et al, 2015; p. 327).

Apoyando lo anterior, Bregar A., Taylor, K. y Stuckey, A. publicaron un estudio en el año 2014, sobre la utilización de terapia de reemplazo hormonal en mujeres supervivientes del cáncer de seno y otros tipos de cáncer ginecológico; centrándose exclusivamente en el cáncer de seno, los autores documentaron, en diversos estudios clínicos, que existe incremento del riesgo de desarrollar cáncer de seno con el uso de terapia combinada de 26%, en población sana. Al enfocarse en supervivientes de cáncer de seno, los autores mencionaron un metaanálisis, elaborado por Col et al, que evaluaba una muestra de 3719 mujeres con antecedente de cáncer de seno estadio I-IV, que utilizaron terapia estrogénica o terapia combinada y se les dio seguimiento por 5 años; no se documentó incremento de la tasa de recurrencia. En el estudio HABITS participaron unas 434 mujeres con antecedente de cáncer de seno en estadios tempranos, para evaluar la tasa de recurrencia y mortalidad en un período de 5 años, con terapia estrogénica o combinada; este análisis se detuvo a los 2.1 años de su inicio, ya que se detectó incremento del riesgo de recurrencia, que se mantuvo por 4.1 años más, donde se realizó un segundo seguimiento. Por todo lo anterior, los autores principales recomiendan no usar la terapia de reemplazo hormonal vía sistémica en supervivientes de cáncer de seno, por prevención (Bregar A., Taylor, K. y Stuckey, A., 2014; pp. 254-255).

Los estrógenos locales son esenciales en el manejo de atrofia vaginal, y la terapia endocrina que recibe la mayor parte de las mujeres supervivientes al cáncer de seno, incrementan la incidencia de atrofia en un 32% con el uso de tamoxifeno y casi el doble con el uso de inhibidores de la aromatasa, por lo que su uso sería esencial para esta población. Dentro de los estudios clínicos citados por los autores destaca un estudio de cohorte retrospectivo que evaluaba a 13479 mujeres con antecedente de cáncer de seno receptor-estrogénico positivo, que utilizaron estrógenos en varias presentaciones (cremas, pesarios, comprimidos) y se les dio seguimiento por 3.5 años; se documentó que no existe diferencia significativa entre las tasas de recurrencia de casos y controles. Por último, los autores citaron un estudio prospectivo de 49 mujeres con estadio I-III de cáncer de seno, donde 6 de ellas utilizaban terapia local, y se les dio un seguimiento de 95 meses; no se documentó incremento del riesgo de recurrencia. Por todo lo anterior, los autores principales recomiendan que toda mujer con antecedente de cáncer de seno receptor-estrogénico positivo no presenta incremento del riesgo de recurrencia, por lo que se puede utilizar la terapia de reemplazo hormonal con precaución (Bregar, A. et al, 2014; p. 255).

Regresando a los resultados obtenidos en el estudio realizado por Simin, J. et al en el año 2017, la terapia de reemplazo hormonal incrementa el riesgo de desarrollar cáncer endometrial, de manera independiente a la terapia instaurada (combinada o solo estrógenos); los autores documentaron su presencia en 1211 mujeres, que corresponde al 0.4% del total de mujeres que utilizaban la terapia hormonal; el riesgo fue relativamente mayor con el uso de solo estrógenos (646 mujeres, SIR 1.17) que con la combinación de estrógenos-progestágenos (565 mujeres, SIR 1.07); se consideró, como un factor de riesgo adicional, el grupo etario al que pertenecían las participantes (ya el que el riesgo aumenta conforme avanza la edad), donde se observó un mayor incremento del riesgo en mujeres mayor o igual a 70 años (SIR en promedio de 1.75; SIR 1.75 con solo estrógenos y 1.78 con terapia combinada). La elección de los estrógenos y progestágenos jugó un papel importante al estimar el riesgo; respecto a los estrógenos, se observó incremento en el riesgo al utilizar estriol (SIR 1.92) y tibolona (SIR 1.51), con reducción en el riesgo al utilizar el estradiol (SIR 0.23); con respecto a los progestágenos, se observó incremento en el riesgo al utilizarlo de forma secuencial (SIR 1.14) que cuando se utiliza de forma continua (SIR 0.72) (p. 63-64).

En la actualidad se cuenta con pocos ensayos clínicos que analizan la relación entre el uso de la terapia de reemplazo hormonal y desarrollo de cáncer endometrial; los pocos artículos disponibles

son revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios previos, realizados cuando existía una mayor controversia vinculada al uso de terapia hormonal. Sin embargo, el que no existan estudios actuales no se traduce en que el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio no sea real y se deben tomar las precauciones del caso.

Respecto a la clínica y el manejo del cáncer endometrial, Perrone, A., Pozzati, F., Santini, D., Rossi, M., Procaccini, M., Casalini, L., Santi, E., Tesei, M., Zamagni, C. y De Iaco, P., publicaron una revisión sistemática basada en 70 estudios clínicos, en el año 2014, donde documentaron que existen dos tipos de cáncer endometrial: el tipo I, o tipo endometriode, que expresa receptores de estrógenos y progestágenos, y es el que comúnmente se correlaciona con el uso de terapia hormonal (uso prolongado de estrógenos sin oposición), obesidad e hiperestrogenismo fisiológico; el tipo II, o tipo seroso-papilar o de células claras, no expresa receptores (Perrone, A., Pozzati, F., Santini, D., Rossi, M., Procaccini, M., Casalini, L., Santi, E., Tesei, M., Zamagni, C. y De Iaco, P., 2014; p. 165).

El tratamiento de elección para cualquier tipo de cáncer endometrial es histerectomía total con salpingooforectomía bilateral en estadios iniciales (se presenta de esa manera en el 85% de casos); y si se encuentra en estadio avanzado al momento del diagnóstico, se recomienda, como tratamiento de primera línea, la radioterapia (Perrone, A. et al, 2014; p. 165).

La administración de la terapia de reemplazo hormonal posterior al manejo de primera línea es sumamente controversial. Evidentemente, al realizar histerectomía total con salpingooforectomía en ambos lados conlleva, más adelante, a la aparición de síntomas postmenopáusicos; sin embargo, debido al rol que juegan los estrógenos en el desarrollo del cáncer de endometrio, Perrone, A. et al (2014) concluyeron que no se debe utilizar en las mujeres supervivientes, ya que podrían estimular el crecimiento de células tumorales ocultas que no se lograron eliminar mediante una intervención quirúrgica y/o uso de radioterapia; esta teoría aún no se encuentra fundamentada, ya que no existen más estudios clínicos que analicen el uso de terapia hormonal en mujeres supervivientes de cáncer de endometrio ni su efecto sobre la tasa de recurrencia (p. 165).

Para complementar lo anterior, Bregar, A. et al (2014) documentaron que existe una consistente relación entre el uso de estrógenos sin oposición y el desarrollo de cáncer endometrial tipo I, pero el simple hecho de implementar progestágenos a la terapia, disminuye ese creciente riesgo; respecto al uso de la terapia hormonal en supervivientes de cáncer de endometrio, los autores analizaron los

resultados de diversos estudios clínicos, donde se tenía cierta controversia entre si avalaban su uso o no. El más relevante, mencionado por este artículo, fue el realizado por la Gynecologic Oncology Group, donde se incluyeron 1236 mujeres con adenocarcinoma tipo I-II, divididas, aleatoriamente, entre estrógenos y placebo, con un período de seguimiento de 3 años; fue detenido de forma abrupta por los resultados del estudio WHI, pero se logró analizar el resultado de 35 meses de seguimiento y no se encontró diferencia significativa del riesgo de recurrencia; por lo que los autores principales establecieron que el uso de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con antecedente de cáncer de endometrio en estadios tempranos, la tasa de recurrencia y mortalidad no incrementa, por ende pueden utilizarse para minimizar la sintomatología postmenopáusica, solo en casos estrictamente necesarios (pp. 252-253).

Regresando a los resultados obtenidos en el estudio realizado por Simin, J. et al en el año 2017, la terapia de reemplazo hormonal incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, no vinculado a terapia instaurada (combinada o solo estrógenos); los autores documentaron su presencia en unas 573 mujeres, que corresponde al 0.2% del total de mujeres que utilizaban la terapia hormonal; el riesgo fue relativamente igual con el uso de la terapia combinada (258 mujeres con solo estrógenos y con SIR 0.2; 315 mujeres con terapia combinada y SIR de 0.2); se tomó, como un factor de riesgo adicional, el grupo etario al que pertenecían las participantes, donde se observó mayor incremento del riesgo en mujeres mayor o igual a 70 años (SIR promedio de 1.22; SIR 1.18 con solo estrógenos y 1.36 con terapia combinada). No se documentó mayor influencia del tipo de estrógenos a la hora de estimar el riesgo; sin embargo, se observó ligero incremento al utilizar el estriol (SIR 1.14); con los progestágenos, no se observó diferencia clara entre la administración de manera continua (SIR 1.06) y la administración de manera secuencial (1.24) (p. 63-64).

En la actualidad se encuentran pocos ensayos clínicos que analizan la relación entre el uso de la terapia de reemplazo hormonal y el desarrollo del cáncer de ovario; los pocos artículos disponibles son revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios previos, realizados cuando existía una mayor controversia vinculada al uso de terapia hormonal; sin embargo, el que no existan estudios actuales, no se traduce en que el riesgo de que se desarrolle cáncer de ovario no sea real y deben tomarse las precauciones necesarias. Perrone, A. et al (2014), observaron las características y el manejo de los principales subtipos de cáncer de ovario, que incluye: el tumor epitelial, el tumor limítrofe, el tumor de células germinales y el tumor de cordones sexuales; se describen a continuación (p. 163-165):

1. **Cáncer de ovario epitelial:** Es la malignidad más frecuente de su grupo y con mayor tasa de mortalidad dentro de los cánceres de origen ginecológico; de inicio lento y con síntomas inespecíficos, que culmina en enfermedad extensa o diseminada; se dividen en cuatro tipos histológicos: seroso, endometriode, células claras y mucinoso. El manejo de elección es la cirugía citorréductiva combinada con quimioterapia basada en platino; esto produce pérdida de la función ovárica y, por ende, a la aparición de síntomas menopáusicos. Respecto al uso de la terapia de reemplazo hormonal en supervivientes de este tipo de cáncer, se estableció que no existe ningún estudio clínico que la contraindique, por lo que se permite utilizar con precaución para el manejo del hipoestrogenismo, ya que no se puede descartar la presencia de cáncer residual luego de la intervención quirúrgica (Perrone, A. et al, 2014; p. 163-164).
2. **Tumor ovárico limítrofe:** Bajo potencial maligno; pueden ser insidiosos o diseminarse por todo el peritoneo. El manejo de primera línea es la salpingooforectomía bilateral, con o sin histerectomía; en las mujeres con estadíos bajos, se recomienda valorar una anexectomía o una quistectomía, con el objetivo de preservar la fertilidad. Respecto al uso de la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres supervivientes de este tipo de cáncer, se estableció que no existe ningún estudio, en la actualidad, que la contraindique, por lo que se puede utilizar libremente para el manejo del hipoestrogenismo (Perrone, A. et al, 2014; p. 165).
3. **Tumor ovárico de las células germinales:** Incluye a los disgerminomas, tumores del saco vitelino, carcinoma embrional, poliembrioma, coriocarcinoma no gestacional, tumor mixto de células germinales y teratomas. El manejo de elección es la intervención quirúrgica que preserva la fertilidad, pero la gran mayoría va a requerir de quimioterapia y de radioterapia, que lleva a disfunción gonadal y, posteriormente, a la falla ovárica transitoria o permanente. Respecto al uso de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres supervivientes a este tipo de cancer, se estableció que no existe ningún estudio, en la actualidad, que la contraindique, por lo que se puede utilizar libremente para el manejo del hipoestrogenismo (Perrone, A. et al, 2014; p. 165).
4. **Tumor ovárico de los cordones sexuales:** Incluye a los tumores de células de la granulosa, tumores de células de Sertoli-Leyding, tecomas y ginandroblastomas; usualmente secretan

hormonas esteroideas y el diagnóstico se basa en el inicio de síntomas de hipoestrogenismo. El manejo de elección para el estadio I es la intervención quirúrgica que preserva fertilidad y para estadios más avanzados, se recomienda histerectomía total con salpingooforectomía bilateral. Respecto al uso de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres supervivientes a este tipo de cáncer, se estableció que, como consenso general, no debe ser utilizada, ya que cerca de un 30% son receptor-estrogénico positivo y, que el 100% de tumores son receptor-progestágeno positivo, que puede incrementar la tasa de recurrencia y mortalidad (Perrone, A. et al, 2014; p. 165).

Apoyando lo previamente descrito, Bregar, A. et al (2014) documentaron que existe asociación entre el uso de la terapia de reemplazo hormonal y el cáncer de ovario, observado con el uso a largo plazo; respecto al uso de la terapia hormonal en supervivientes de cáncer de ovario de tipo epitelial, que, como se mencionó previamente es el tipo más frecuente, los autores analizaron los resultados de diversos estudios clínicos, con una muestra promedio de mujeres con cualquier estadio de cáncer de ovario epitelial luego del tratamiento quirúrgico por 48 meses, y todos concluyeron que no existe incremento en el riesgo de recurrencia y muerte en las mujeres que reciben terapia hormonal, luego de un cáncer de ovario, por 2-4 años. El estudio más relevante mencionado por este artículo, es un estudio prospectivo de cohorte realizado en Suecia y buscaba evaluar la supervivencia a 5 años con el uso de terapia de reemplazo hormonal; tomaron a 649 mujeres entre los 50 y 74 años con cáncer de ovario epitelial en estadio I-II y se les dio seguimiento por 5 años; los autores determinaron que no existe desigualdad en la supervivencia entre el grupo que utilizó la terapia hormonal previo a la aparición del cáncer y el que utilizó terapia hormonal posterior al cáncer, ni tampoco se observaron cambios del tipo, la duración y el tiempo de inicio de terapia; por lo anterior, los autores principales recomiendan que todas las mujeres con antecedente de cáncer ovárico epitelial, con sintomatología menopáusica o que previamente se encontraba utilizando la terapia, son aptas para recibirla, ya que no incrementa el riesgo de recurrencia (pp. 253-254).

Regresando a los resultados obtenidos en el estudio realizado por Simin, J. et al en el año 2017, la terapia de reemplazo hormonal incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en mujeres que utilizan la terapia combinada (SIR 1.14); al valorarlas por grupo etario, se documentó dos picos de incremento en el riesgo: en mujeres menores a 60 años (SIR elevado tanto con terapia combinada como con solo estrógenos) y en mujeres mayor o igual a 70 años (SIR 1.6 con terapia combinada).

El riesgo de melanoma maligno también se eleva con el uso de la terapia de reemplazo hormonal (SIR 1.2), independientemente de si el régimen consiste en terapia con solo estrógenos o en terapia combinada; respecto al grupo etario, se encontró mayor incremento entre 60-69 años (SIR 1.3). No se documentó asociación con la aparición de tumores en el sistema nervioso central y riñones. En la glándula tiroides, al contrario con lo previamente descrito, se encontró disminución en el riesgo de desarrollar cáncer (p. 63).

Con respecto a los “cánceres gastrointestinales”, Simin, J. et al, en el año 2017, constató que las mujeres que utilizaban terapia de reemplazo hormonal asociaban una disminución significativa del riesgo en el desarrollo de un cáncer de origen gastrointestinal (SIR 0.90, aproximadamente 10%), siendo relativamente inferior en las usuarias de terapia combinada (SIR 0.88) en comparación con las usuarias de terapia exclusivamente estrogénica (SIR 0.91); únicamente se documentó un ligero incremento del riesgo de cáncer en mujeres menores de 60 años que utilizaban solo los estrógenos (SIR 1.02) (Simin, J. et al, 2017; p. 63).

Al evaluar el riesgo independiente de cada formulación (estrogénica y/o progestágena) en el riesgo de cáncer gastrointestinal, se documentó, de las formulaciones estrogénicas: el estradiol y estriol disminuyen el riesgo en aproximadamente un 11% (SIR 0.89 en ambos), mientras que la tibolona produce un incremento poco significativo del riesgo (SIR 1.0). De los progestágenos debe tomarse en cuenta el tipo y el régimen de administración: con el uso de los progestágenos derivados de progesterona y de los progestágenos derivados de testosterona se documentó disminución en el riesgo, que fue mayor con los derivados de progesterona (SIR 0.81, aproximadamente un 19%) que con los derivados de testosterona (SIR 0.96, aproximadamente un 4%); respecto a la manera en la que se puede administrar, tanto el régimen continuo como el secuencial mostraron una disminución del riesgo, que fue mayor con el régimen secuencial (SIR 0.86, aproximadamente un 14%) que con el régimen continuo (SIR 0.91, aproximadamente un 9%); al sintetizar toda la información del tipo y régimen, se obtuvo que todas las mujeres, independientemente de lo que utilizaran, presentaban una disminución general del riesgo de desarrollar cáncer de origen gastrointestinal, que fue mayor con la utilización de los derivados de progesterona administrados de manera secuencial (SIR 0.48, aproximadamente un 52%) al compararlos con la administración de manera continua de derivados de progesterona (SIR 0.87, aproximadamente un 13%) y con la administración tanto continua (SIR

0.96, aproximadamente un 4%) como secuencial (SIR 0.97, aproximadamente un 3%) de derivados de testosterona (Simin, J. et al, 2017; p. 63).

Al valorar el riesgo de cáncer, por separado, de cada parte que compone el tracto gastrointestinal se observó que existe incremento del riesgo en algunas regiones específicas dependientes del grupo etario y del régimen instaurado:

Con el cáncer de esófago y cardias (la primera porción del estómago) se documentó disminución del riesgo general (SIR 0.81), que no varió entre el uso de únicamente los estrógenos (SIR 0.88) y uso de la terapia combinada (SIR 0.72), pero sí entre los grupos etarios; la mayor disminución en el riesgo se encontró en el grupo de menores de 60 años que utilizaban únicamente los estrógenos (SIR 0.34, aproximadamente un 66%) (Simin, J. et al, 2017; p. 63).

Con el cáncer gástrico (excluyendo el cardias), se documentó disminución del riesgo en general (SIR 0.89) que no cambió entre el uso de únicamente los estrógenos (SIR 0.84) y el uso de la terapia combinada (SIR 0.96), pero sí entre los grupos etarios; la mayor disminución del riesgo se encontró en el grupo de mayores de 70 años que utilizaban terapia combinada (SIR 0.50, aproximadamente un 50%) mientras que, por el contrario, en el grupo de menores de 60 años se observó incremento del riesgo general (SIR 1.21), predominando en el grupo que utilizó terapia combinada (SIR 1.42) (Simin, J. et al, 2017; p. 63).

Con el cáncer de páncreas, se documentó disminución del riesgo en general (SIR 0.94), que no varió significativamente entre el uso de únicamente los estrógenos (SIR 0.84) y el uso de la terapia combinada (SIR 0.96), pero sí entre grupos etarios; se observó un incremento del riesgo en mujeres menores de 60 años en general (SIR 1.03), con un incremento del riesgo únicamente en las mujeres que utilizan solo estrógenos (SIR 1.43), y en mayores de 70 años que utilizan la terapia combinada (SIR 1.24) (Simin, J. et al, 2017; p. 63).

Con el cáncer de vesícula biliar se documentó una disminución en el riesgo general (SIR 0.88), que no varió significativamente entre el uso de únicamente los estrógenos (SIR 0.91) y el uso de la terapia combinada (SIR 0.85), pero sí entre los grupos etarios; se encontró un incremento del riesgo en todas las mujeres menores de 60 años (SIR 1.23), que no cambió significativamente entre las usuarias de solo los estrógenos (SIR 1.25) y las usuarias de la terapia combinada (SIR 1.22) (Simin, J. et al, 2017; p. 63).

Con el cáncer de hígado, se documentó una disminución en el riesgo general (SIR 0.81), que no varió significativamente entre el uso de únicamente los estrógenos (SIR 0.77) y el uso de la terapia combinada (SIR 0.86), pero sí entre los grupos etarios; se encontró un incremento del riesgo en las mujeres menores de 60 años (SIR 1.12) que varió de manera poco significativa entre las que utilizan solo estrógenos (SIR 1.29) y las que utilizan la terapia combinada (SIR 1.04) (Simin, J. et al, 2017; p. 63).

Con el cáncer de colon se documentó disminución en el riesgo general (SIR 0.90), que no varió significativamente entre el uso de solo los estrógenos (SIR 0.91) y el uso de la terapia combinada (SIR 0.88), ni con el grupo etario, como sí sucedió en los anteriores (Simin, J. et al, 2017; p. 63).

Con el cáncer rectal se documentó una disminución en el riesgo general (SIR 0.92), que no varió significativamente entre uso de únicamente los estrógenos (SIR 0.99) y uso de la terapia combinada (SIR 0.90), pero sí entre los grupos etarios; en el que sólo utilizaban los estrógenos, se documentó incremento en el riesgo en la población menor de 60 años (SIR 1.08) y en la población entre 60-69 años (SIR 1.06) (Simin, J. et al, 2017; p. 63).

Como se apreció en párrafos previos, existe cierta parte de la población postmenopáusica que, aunque deseen utilizar terapia de reemplazo hormonal para el alivio de las condiciones indeseables que ocurren durante esta etapa (como síntomas vasomotores), no son candidatas, ya sea por factores de riesgo que contraindican el uso de la terapia (ajenos a un uso previo) o por antecedente de evento adverso previo con el uso previo de la terapia; es por esto que, desde hace unos años, se ha estudiado la viabilidad de otras terapias no hormonales, que si bien no han demostrado mayor efectividad al compararlas con la terapia de reemplazo hormonal, son útiles y colaboran en mejorar la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas. En la actualidad existen pocos estudios recientes en torno a este tema; la mayoría consisten en metaanálisis y revisiones sistemáticas de estudios previos al año 2014, dentro de los que se destacan: el artículo sobre la opinión, en torno a este tema, de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) y el artículo realizado por Biglia y colaboradores; ambos dividen a las alternativas en dos grandes grupos: terapias no prescritas-no farmacológicas y terapias prescritas-farmacológicas.

Con las terapias no farmacológicas, la Sociedad Norteamericana de Menopausia, compuesta por los miembros Carpenter, J., Gass, M., Maki, P., Newton, K., Pinkerton, J., Taylor, M., Utian, W., Schnatz, P., Kaunitz, A., Shapiro, M., Shifren, J., Hodis, H., Kingsberg, S., Liu, J., Richard-Davis,

G., Santoro, N., Sievert, L., Schiff, I., Pike, C. y Allen, P. en el año 2015, propuso en su publicación que existen terapias que pueden ser utilizadas para minimizar tanto la intensidad y la severidad de los síntomas vasomotores, que, aunque no son totalmente efectivas, no conllevan el uso de ningún medicamento y podrían mejorar su calidad de vida; las principales terapias no farmacológicas se clasificaron en tres grupos: cambios en el estilo de vida, técnicas de mente-cuerpo y manejo de la dieta-suplementos (Carpenter, J. et al, 2015; pp. 2-10) y se describen a continuación:

1. **Cambios del estilo de vida:** Se incluyen las técnicas de enfriamiento, evitar el consumo de alimentos que podrían desencadenar los síntomas vasomotores (alcohol, altas cantidades de especias y comidas calientes), ejercicio aeróbico, yoga y pérdida de peso; todas ellas **no** se recomiendan como manejo de primera línea para los síntomas postmenopáusicos, debido a que no existen suficientes estudios consistentes para validar su eficacia en toda la población femenina; sin embargo, no se descartó su utilidad al combinarlo con alguna otra terapia no hormonal (Carpenter, J. et al, 2015; pp. 2-3).
2. **Técnicas mente-cuerpo:** Se incluye la terapia cognitivo-conductual, técnicas de reducción del estrés con meditación, respiración profunda, relajación y técnicas de hipnosis; las únicas que fueron altamente recomendadas son la terapia cognitivo-conductual e hipnosis clínica, que en diversos estudios clínicos han sido catalogadas como “efectivas” para reducir la tasa de aparición de los síntomas vasomotores, pero no su frecuencia, en mujeres supervivientes de cáncer de seno y población femenina en general; se recomendó, con precaución, técnicas de reducción del estrés con meditación, ya que no existen más estudios que comprueben su efectividad; por último, la NAMS **no** recomienda la respiración profunda y relajación como una alternativa eficaz para reducir los síntomas vasomotores, pero no descartó la utilidad al combinarlo con alguna otra terapia no hormonal (Carpenter, J. et al, 2015; pp. 3-4).
3. **Manejo de dieta y suplementos:** Se incluyen únicamente las comidas-extractos a base de soya y suplementos-terapias basados en hierbas medicinales. La única terapia recomendada con cierta precaución por la NAMS, es la que utiliza comidas-extractos a base de soya; esta leguminosa contiene altas cantidades de isoflavonas, un fitoquímico que pertenece al grupo de compuesto no-esteroideos, cuya estructura permite la unión a receptores estrogénicos en animales y humanos (conocidos popularmente como fitoestrógenos); sobre su eficacia, los

ensayos clínicos más recientes determinaron que no son más efectivos que el placebo, pero continúan estudiándose en la actualidad. Por último, la NAMS **no** recomienda el uso de los suplementos-terapia a base de hierbas medicinales para el manejo de síntomas vasomotores; sin embargo, en la actualidad se han analizado diversas hierbas, como la cohosh negra y el extracto del polen, que han ido demostrando cierta eficacia (Carpenter, J. et al, 2015; pp. 4-10).

Con las terapias farmacológicas, la Sociedad Norteamericana de Menopausia (2015), estableció la existencia de alternativas terapéuticas, que pueden ser dosificadas y evaluadas de forma cercana, para el manejo de los síntomas vasomotores en mujeres que, por el motivo que sea (decisión propia o alguna condición que se lo impida), no utilicen la terapia de reemplazo hormonal; estos fármacos no son 100% eficaces pero, al menos, brindan una ligera mejoría en la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas; el inicio de acción, de cualquiera de estos fármacos se da en, aproximadamente, dos semanas y se encuentran aprobados por FDA para el propósito previamente descrito. Este ente menciona, como potenciales alternativas: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), la clonidina y los gabapentinoides (Carpenter, J. et al, 2015; pp. 10-11).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) son fármacos antidepresivos que han demostrado, en diversos estudios elaborados con el paso de los años y valorados por la Sociedad Norteamericana de Menopausia, que su uso en mujeres postmenopáusicas (independientemente de la causa, natural o inducida por factores externos) produce una mejoría leve-moderada de los síntomas vasomotores; estadísticamente hablando, establecieron que la utilización de estas terapias alternas se asocia con una mayor reducción del porcentaje de aparición general con un 25% a 69% de efectividad, y con una mayor reducción de la severidad y la frecuencia con un 27% a 61% de efectividad (Carpenter, J. et al, 2015; p. 10). Lo anterior coincide con lo establecido en el metaanálisis realizado por Biglia, N., Bounous, V., De Seta, F., Lello, S., Nappi, E. y Paoletti, A. (2019), en donde determinaron que ambos fármacos reducen la intensidad y la frecuencia de los síntomas vasomotores con un 20% a 65% de efectividad (Biglia, N., Bounous, V., De Seta, F., Lello, S., Nappi, E. y Paoletti, A., 2019; p. 2).

El mecanismo de acción, mediante el cual produce la mejoría de los síntomas vasomotores, aún no se encuentra del todo claro; diversos autores han planteado que tanto los SSRI como los SNRI, al bloquear los receptores de serotonina y de norepinefrina, se oponen al desbalance provocado por la privación de estrógenos en la termorregulación. Los SSRI que se han utilizado en los estudios clínicos son la paroxetina, fluoxetina, citalopram, escitalopram y sertralina, y los SNRI que se han utilizado en estudios clínicos son la duloxetina, venlafaxina y desvenlafaxina; sin embargo, el único aprobado por la FDA son las sales de paroxetina a una dosis de 7.5 mg para síntomas vasomotores de moderados a severos (Biglia, N. et al, 2019; p. 2).

Respecto a los SSRI, la dosis utilizada en los diversos estudios clínicos es la siguiente:

1. Sales de paroxetina 7.5 mg, una dosis.
2. Paroxetina vía oral 10-25 mg por día.
3. Escitalopram vía oral 10-20 mg por día.
4. Citalopram vía oral 10-20 mg por día.
5. Fluoxetina vía oral 10-30 mg por día.
6. Sertralina vía oral 25-100 mg por día. (Carpenter, J. et al, 2015; p. 11 y Biglia, N. et al, 2019; p. 4).

La efectividad de cada uno de estos fármacos fue evaluada por Biglia, N. et al (2019) basándose en diversos estudios clínicos a mediana escala; los que mostraron un mejor perfil de seguridad son la paroxetina, citalopram y escitalopram y los que obtuvieron menor, o incluso nulo, beneficio son la fluoxetina y sertralina. Respecto a la efectividad de cada fármaco por separado, la utilización de la paroxetina (único fármaco aprobado por la FDA para el manejo de síntomas vasomotores), a una dosis de 10-25 mg por día, posee una tasa de efectividad de hasta un 64% para reducir la aparición de los síntomas vasomotores y mejora el sueño; posee una menor tasa de abandono en comparación con algunos otros fármacos de la misma familia, por sus pocos efectos adversos, y no se recomienda en mujeres que utilizan tamoxifeno, ya que es potente inhibidor de enzima CYP2D6. El citalopram, a una dosis de 10-20 mg por día, posee una tasa de efectividad del 49-55% para reducir la aparición de los síntomas vasomotores; posee una tasa de abandono de hasta el 20% y puede ser utilizado en mujeres que utilizan el tamoxifeno, ya que posee un efecto inhibitorio leve en la enzima CYP2D6. El escitalopram, a una dosis de 10-20 mg por día, posee una tasa de efectividad hasta un 24% para reducir la aparición de los síntomas vasomotores, y hasta un 47% para reducir la frecuencia entre

episodios; se considera que tiene la mejor tasa de tolerabilidad de su familia, ya que posee una tasa de abandono de hasta el 4%, y puede ser utilizado en mujeres que utilizan tamoxifeno, ya que posee efecto inhibitorio leve en la enzima CYP2D6. La fluoxetina, a una dosis de 10-30 mg por día, posee una tasa de efectividad hasta un 24% para reducir la aparición de los síntomas vasomotores, y hasta un 19% para reducir la frecuencia entre episodios; posee una tasa de abandono de hasta el 18%, ya que sus efectos adversos superan su potencial beneficio (cuando se presenta), y el uso concomitante con tamoxifeno es controversial, ya que posee efecto inhibitorio moderado en la enzima CYP2D6. La sertralina, a una dosis de 25-100 mg por día, posee pocos efectos beneficiosos sobre los síntomas vasomotores; posee una tasa de abandono de hasta el 10% por sus efectos adversos sobre el deseo sexual, y no se recomienda en las mujeres que utilizan el tamoxifeno, ya que es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 (Biglia, N. et al, 2019; p. 3).

Respecto a los SSRI, la dosis utilizada en los diversos estudios clínicos es la siguiente:

1. Duloxetina vía oral 30-120 mg por día.
2. Venlafaxina vía oral 37.5-150 mg por día.
3. Desvenlafaxina vía oral 100-150 mg por día (Carpenter, J. et al, 2015; p. 11 y Biglia, N. et al, 2019; p. 4).

La efectividad de cada uno de estos fármacos fue evaluada por Biglia, N. et al (2019) basándose en diversos estudios clínicos a mediana escala; todos mostraron buen perfil de seguridad. Respecto a la efectividad de cada fármaco por separado, la utilización de duloxetina, a una dosis de 30-120 mg por día, posee una tasa de efectividad de hasta un 62% para reducir la aparición de los síntomas vasomotores y hasta un 56% para reducir la frecuencia entre episodios; el uso concomitante con el tamoxifeno es controversial, ya que posee efecto inhibitorio moderado en la enzima CYP2D6. La venlafaxina, a una dosis de 37.5-150 mg por día, posee una tasa de efectividad (rápida y fuerte) de hasta un 37-61% para reducir la aparición de síntomas vasomotores, y hasta un 30-58% para reducir la frecuencia entre episodios; es una opción segura para las mujeres que utilizan el tamoxifeno, ya que posee un efecto inhibitorio leve en la enzima CYP2D6. La desvenlafaxina, a una dosis de 100-150 mg por día, posee una tasa de efectividad del 60-66% para reducir la frecuencia entre episodios y del 24-29% para reducir la severidad de los síntomas vasomotores; es una opción segura para las mujeres que utilizan el tamoxifeno, ya que posee un efecto inhibitorio leve en la enzima CYP2D6. De todos los previamente mencionados, la venlafaxina es el fármaco que ha demostrado poseer un

adecuado perfil de seguridad de tolerabilidad alrededor del mundo, considerándose el antidepresivo con mayor cantidad de días de uso sin interrupciones, mayor adherencia y menor tasa de cambio a otros medicamentos (Biglia, N. et al, 2019; pp. 3-4).

La aparición del efecto beneficioso es veloz: el fármaco se inicia a la menor dosis recomendada y su efecto ya puede ser visible durante las primeras dos semanas del tratamiento; posteriormente, se va titulando hasta alcanzar la dosis estandarizada. Para suspenderlo, se recomienda disminuir a la menor dosis recomendada durante dos semanas para, posteriormente, finalizarlo; en la actualidad no existe un consenso con respecto a la duración total del tratamiento (Biglia, N. et al, 2019; p. 4).

Los principales efectos adversos documentados son las náuseas, astenia, mareos, constipación, cefalea, insomnio o somnolencia, xerostomía, disfunción sexual e incremento de cifras tensionales (principalmente con los SNRI); todos estos efectos generan molestia (e incluso temor) en mujeres postmenopáusicas, por lo que llegan a suspender el fármaco durante los primeros tres meses de uso en hasta el 50% de los casos (Biglia, N. et al, 2019; p. 4).

Está contraindicado en mujeres con el antecedente de síndrome neuroléptico o serotoninérgico, uso actual de inhibidores de la monoaminoxidasa, trastorno bipolar, convulsiones no controladas, insuficiencia hepática y/o renal, hiponatremia no controlada, elevación de las cifras tensionales no controladas, uso actual de otros SSRI o SNRI y polimorfismos en citocromo P450 (Carpenter, J. et al, 2015; p. 10).

La Sociedad Americana de Cáncer y la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomiendan la utilización de terapias alternativas en mujeres supervivientes de cáncer de seno, con el propósito de aliviar los síntomas vasomotores y, por ende, mejorar la calidad de vida; sin embargo, como se observó en párrafos previos, la elección del fármaco depende de si la mujer está o no utilizando en ese momento el tamoxifeno, ya que algunos SSRI y SNRI cuentan con un potente efecto inhibitorio sobre la CYP2D6, que reduce la formación del metabolito activo a partir del tamoxifeno inactivado (Biglia, N. et al, 2019; p. 4).

Los gabapentinoides son fármacos primordialmente anticonvulsivantes, aprobados por la FDA para la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética, pero no para síntomas vasomotores; dentro de esta familia se encuentra la gabapentina (fármaco ampliamente estudiado para el manejo de los

síntomas vasomotores a lo largo de los años) y pregabalina (fármaco poco estudiado actualmente) (Carpenter, J. et al, 2015; p.10).

El mecanismo de acción consiste en unirse a los canales de calcio localizados en el hipotálamo, modulando la actividad termorreguladora a ese nivel, que lleva a una disminución de la frecuencia entre episodios de los síntomas vasomotores; al igual que SSRI y SNRI, presenta efecto beneficioso tanto en las mujeres menopáusicas sanas, con una reducción de la frecuencia y la severidad de los síntomas con aproximadamente 50% de efectividad, como en las menopáusicas supervivientes de cáncer de seno con una reducción de la frecuencia de aproximadamente 44-57% y de severidad de aproximadamente 46-67% de efectividad (recomendado de segunda línea por Sociedad Americana de Cáncer y Sociedad Americana de Oncología Clínica) (Biglia, N. et al, 2019; p. 5).

La dosis utilizada en los diversos estudios clínicos es la siguiente:

1. Gabapentina 900-2400 mg por día.
2. Pregabalina 150-300 mg por día. (Carpenter, J. et al, 2015; p. 11).

En diversos estudios clínicos analizados por la Sociedad Norteamericana de Menopausia, se ha establecido que la gabapentina, a una dosis diaria de 900 mg por día, es lo suficientemente efectiva para mejorar la frecuencia y la severidad de los síntomas vasomotores, considerándose el régimen mundialmente aceptado; en otros estudios a menor escala, se observó que la administración de una dosis de 1800 mg por día, e incluso una dosis de 2400 mg por día, es altamente efectiva para manejo de los síntomas vasomotores, asemejándose al efecto que posee la terapia de reemplazo hormonal (con estrógenos equinos conjugados a dosis de 0.625 mg por día); sin embargo, no ha sido aprobada en la actualidad por la FDA a pesar de su potencial beneficio (Carpenter, J. et al, 2015; p. 10).

Aunque es un fármaco que ha demostrado ser casi igual de efectivo que la terapia de reemplazo hormonal para los síntomas vasomotores, su uso se ha visto afectado por la severidad de los efectos adversos que produce, dentro de los cuáles destaca: la cefalea, mareos, somnolencia, alteración del balance-coordinación, desorientación, y posibles pensamientos y/o comportamientos suicidas; por esto, los gabapentinoides presentan una tasa de abandono mayor que algunos de los SSRI y SNRI, siendo ésta de aproximadamente 12-17% (Biglia, N. et al, 2019; p. 6).

Por último, la clonidina es un fármaco antihipertensivo, que pertenece a la familia de agonistas alfa-adrenérgicos, que actualmente ha sido poco estudiado en el manejo de síntomas vasomotores,

que ha demostrado, en diversos estudios clínicos, que es más eficaz que placebo. Su mecanismo de acción exacto permanece desconocido; sin embargo, algunos autores han planteado que inhiben los síntomas vasomotores al reducir la reactividad vascular periférica. No se ha determinado dosis total efectiva, pero diversos estudios clínicos, utilizando dosis bajas (de hasta, en promedio, 0.1 mg por día), se ha documentado reducción en la frecuencia entre episodios, en cuatro de diez metaanálisis y revisiones sistemáticas analizados por Biglia, N. y colaboradores de mujeres menopaúsicas sanas y supervivientes de cáncer de seno (Biglia, N. et al, 2019; p. 6).

Los principales efectos adversos documentados son: hipotensión, aturdimiento, cefalea, mareos, xerostomía, sedación y constipación; la severidad de los efectos adversos es mayor que potenciales efectos beneficiosos, por lo que poseen una alta tasa de abandono (Carpenter, J. et al, 2015; p. 11).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

En respuesta a la pregunta planteada en este trabajo: ¿Qué tan efectiva es la terapia de reemplazo hormonal para mejorar la calidad de vida de las mujeres en etapa postmenopáusica?, se plantea que la terapia de reemplazo hormonal es efectiva para ciertas condiciones que se presentan durante la transición de la menopausia, que puede alterar la calidad de vida de las mujeres, como los síntomas vasomotores, síntomas genitourinarios, riesgo de osteoporosis, hipoestrogenismo, entre otros. Sin embargo, existen otras ciertas condiciones negativas que se pueden dar con el uso, a corto o a largo plazo, de terapia hormonal, que más adelante podrían alterar la calidad de vida, como el incremento del riesgo de cáncer ginecológico y la trombosis venosa profunda; por todo lo anterior, su uso debe estar supervisado en todo momento y solo debe utilizarse para condiciones estrictamente necesarias y debe ser retirado cuando se identifique algún factor que ponga en riesgo el bienestar de la mujer.

En relación al objetivo específico #1, identificar los efectos beneficiosos que proporciona el uso de terapia de reemplazo hormonal en la calidad de vida de mujeres postmenopáusicas, se concluye que su uso se vincula con la mejoría de síntomas considerados como “molestos o incapacitantes”, que son la principal queja, por la cual, las mujeres en esta etapa consultan al médico, y corresponde a los síntomas vasomotores y los síntomas genitourinarios, y evita la aparición de osteoporosis, que es una condición frecuente en mujeres adultas mayores. Adicionalmente, se observó que, en varios estudios, algunos autores establecieron que la terapia asocia efectos beneficiosos sobre la cognición y el sistema cardiovascular.

Respecto a lo establecido por la Sociedad Norteamericana de Menopausia en su publicación del año 2017, se concluyó que el uso de la terapia de reemplazo hormonal mejora la calidad de vida de la gran mayoría de las mujeres en la etapa postmenopáusica, al comparar los resultados de diversos estudios clínicos que se han desarrollado a lo largo de los años; es por esto que se logró comprobar que las indicaciones específicas para el uso de la terapia de reemplazo hormonal son cuatro, todas establecidas por la Sociedad Norteamericana de Menopausia, e incluye a los síntomas vasomotores, los síntomas genitourinarios, la prevención de la osteoporosis y el hipoestrogenismo; al encontrarse ya confirmado por dicha sociedad, no se analizaron los resultados de otros artículos clínicos sobre este tema para esta investigación, por no generar ningún tipo de duda o controversia al respecto.

Respecto al efecto beneficioso sobre la cognición, se concluyó que la terapia hormonal, hasta la fecha, no retrasa ni evita la degeneración del estado cognitivo de las mujeres postmenopáusicas en etapas más avanzadas de la vida; solo un estudio clínico de los que se analizaron durante el capítulo previo, estableció que el uso continuo de estrógenos, desde el momento en que inicia la menopausia y hasta las edades avanzadas, muestran mejorías en la cognición; sin embargo, el resto de estudios plantea, principalmente, que existe un incremento del riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, del grado que sea, o demencia de cualquier tipo.

Sobre el efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular, se concluyó que la terapia hormonal disminuye del riesgo cardiovascular total, al reducir los factores de riesgo para desarrollarla, como su influencia sobre el perfil lipídico, aunque no se debe considerar como una indicación de rutina, ya que el riesgo de desarrollar otro evento adverso supera al potencial beneficio que se observó en los estudios clínicos.

En relación al objetivo específico #2, determinar los efectos adversos vinculados a la terapia de reemplazo hormonal y el impacto que generan en la calidad de vida de mujeres postmenopáusicas, se concluye que la terapia hormonal está fuertemente asociada con el desarrollo de diversos eventos adversos que influyen negativamente, a largo plazo, en la calidad de vida de las mujeres en la etapa postmenopáusica, interfiriendo, de esa manera, con el envejecimiento saludable que merecen todos los seres humanos. Dentro de los principales efectos adversos documentados en esta investigación, se incluye la trombosis venosa profunda e incremento en el riesgo de aparición de algunos tipos de cáncer, tanto de estructuras ginecológicas como de estructuras no ginecológicas.

Sobre el riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda, se determinó que el uso de la terapia de reemplazo hormonal incrementa el riesgo, y depende de diversos factores propios de la terapia como la ruta de administración, siendo superior por la vía oral al compararla con cualquier otra; la dosis, documentándose que a una mayor dosis mayor incremento en el riesgo de desarrollarla; y el tiempo de administración; la situación con el incremento del riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda, podría culminar en aparición de eventos más severos, como enfermedad cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar, e incluso, infarto agudo de miocardio por migración del coágulo que se generó en primer lugar.

Sobre el incremento del riesgo de aparición de cualquier cáncer de origen ginecológico, se logró concluir que la terapia de reemplazo hormonal incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de seno, de endometrio y de ovario, que se asocia principalmente con el tiempo de uso y la edad de la mujer.

Sobre el uso la de terapia de reemplazo hormonal en las supervivientes de cáncer ginecológico, se concluyó que, en términos generales, no se recomienda su uso en estas poblaciones. En mujeres con antecedente de cáncer de mama, no se recomienda el uso de la terapia de reemplazo hormonal; si es necesario, se requiere monitorizar constantemente y sea sumamente necesario; deben tomarse en cuenta factores como el tipo de terapia, ya que se ha determinado que el uso de terapia hormonal combinada se asocia con incremento en el desarrollo de eventos adversos, características del cáncer (receptor positivo o receptor negativo) y la duración de la terapia, ya que a mayor duración mayor riesgo de que se genere nuevamente un cáncer de seno.

Con el cáncer de endometrio y de ovario se concluyó que, al igual que el cáncer de seno, no se debe utilizar terapia de reemplazo hormonal, ya que podría incrementar la tasa de recurrencia; sin embargo, no existen muchos estudios al respecto; la teoría que se maneja es que, a pesar de que el tratamiento de elección para estos tipos de cáncer sea la extirpación quirúrgica o radioterapia, no se puede asegurar que no persistan restos de células que podrían, ante la nueva exposición a los estrógenos, generar nuevamente cáncer de endometrio y cáncer de ovario.

En relación con el objetivo específico #3, establecer las diferentes terapias alternativas que se pueden utilizar en poblaciones no aptas para recibir la terapia de reemplazo hormonal, se concluyó que están indicados exclusivamente para el manejo de los síntomas vasomotores, principal molestia de las mujeres postmenopáusicas, aunque su influencia positiva en otras situaciones asociadas a la menopausia no pudo ser descartada; la Sociedad Norteamericana de Menopausia estableció que las terapias alternativas se pueden dividir en dos tipos, que son la terapia no farmacológica y la terapia farmacológica.

La terapia no farmacológica es la más accesible y la más noble para la población femenina; ella consiste en cambios del estilo de vida, técnicas de mente-cuerpo, y manejo de dieta y suplementos. Respecto a la influencia de los cambios del estilo de vida, se concluyó que no ejercen ningún efecto significativo sobre los síntomas vasomotores, pero no se descartó que su implementación produzca mejoría en otros sitios, como el sistema cardiovascular. Respecto a técnicas mente-cuerpo, se logró concluir que las únicas recomendadas son la terapia cognitivo-conductual y las técnicas de hipnosis

que logran la relajación completa y, por lo tanto, colaboran en disminuir la intensidad de síntomas vasomotores. Respecto al manejo de la dieta y suplementos, se concluyó que en la actualidad, existe una tendencia, al alta, de utilizar fitoestrógenos para el manejo de los síntomas vasomotores por su alto contenido de isoflavonas, que se unen a receptores de estrógenos, y teóricamente reproducen el efecto de dichas hormonas, con cierto grado de efectividad en la disminución de tasa de aparición pero sin efectividad en la disminución de la intensidad y la frecuencia de los síntomas.

La terapia farmacológica es complicada de obtener, ya que requiere receta médica, y se vincula con el desarrollo de eventos adversos innatos de cada fármaco; se recomienda la utilización de los inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina, gabapentinoides y clonidina. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina son los más comúnmente utilizados, siendo los fármacos estrella la paroxetina, el escitalopram, el citalopram, la venlafaxina y la desvenlafaxina; todos han demostrado ser efectivos para el manejo de síntomas vasomotores de moderada a severa intensidad; sin embargo, el único actualmente aprobado por la FDA son las sales de paroxetina. Por otro lado, los gabapentinoides son fármacos que regularmente se utilizan como anticonvulsivantes y es de los pocos fármacos que, al incrementar su dosis a un rango que no se encuentra aprobado por la FDA, (1800-2400 mg por día) presenta un efecto beneficioso casi similar al de la terapia de reemplazo hormonal; a pesar de su efectividad, sus eventos adversos conllevan a que el fármaco no sea bien tolerado y se prefieran de otro tipo. Por último, la clonidina es un fármaco que aún se encuentra en estudio, por lo que su dosis y sus efectos no se encuentran aún bien establecidos, por lo que no se recomienda su uso en la actualidad.

Recomendaciones

Se recomienda a todos los profesionales pertenecientes al sector salud informarse acerca de todo lo relacionado al uso de la terapia de reemplazo hormonal, como indicaciones, contraindicaciones, tipos, efectos beneficiosos y/o adversos, con el propósito de que sean capaces de reconocer cuándo para una mujer es necesario o no utilizarla y la importancia de individualizar a cada mujer, ya que la terapia hormonal no es como una receta de cocina y por ende, no puede ser la misma pata todas.

Se recomienda la actualización y realización de nuevos estudios clínicos que analicen el uso de la terapia de reemplazo hormonal en diversas situaciones que aún no se encuentran del todo claras, como su efecto en el sistema cardiovascular, su efecto sobre la cognición y su efecto sobre cualquier otro sistema que aún no se encuentre claramente definido.

Se recomienda informar a mujeres postmenopáusicas sobre la existencia de terapias alternativas, no hormonales, que en épocas recientes han tomado relevancia; se les debe indicar diversos datos, como las opciones, cuáles son farmacológicas y cuáles no lo son, los beneficios de su uso y los principales eventos adversos vinculados para que la mujer opte por la mejor decisión; siempre se debe dejar en claro que los fármacos no son curativos, sino que ayudan a que la calidad de vida sea mejor, ya que disminuyen la intensidad y frecuencia de los síntomas.

REFERENCIAS

- Al-Safi, Z. y Santoro, N. (2014). Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertility and Sterility*. 101(4): 905-915.
- Anderson, G., Limacher, M., Assaf, A., Bassford, T., Beresford, S., Black, H., Bonds, D., Brunner, R., Brzyski, R., Caan, B., Chlebowski, R., Curb, D., Gass, M., Hays, J., Heiss, G., Hendrix, S., Howard, B., Hsia, J., Hubbell, A., Jackson, R., Johnson, K., Judd, H., Kotchen, J., Kuller, L., LaCroix, A., Lane, D., Langer, R., Lasser, N., Lewis, C., Manson, J., Margolis, K., Ockene, J., O'Sullivan, M., Phillips, L., Prentice, R., Ritenbaugh, C., Robbins, J., Rossouw, J., Sarto, G., Stefanick, M., Van-Horn, L., Wactawski-Wende, J., Wallace, R. y Wassertheil-Smoller, S. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 291(14): 1701-1712.
- Asociación Costarricense de Climaterio, Menopausia y Osteoporosis. (2014). Manejo de la mujer en transición menopáusica, menopausia y post-menopausia. *Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología*. 19(2): 29-40.
- Banks, E., Beral, V., Reeves, G., Balkwill, A. y Barnes, I. (2004). Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 291(118): 2212-2220.
- Barret, K., Barman, S., Boitano, S. y Brooks, H. (2016). *Ganong: Fisiología médica*. México: McGraw-Hill.
- Barrett-Connor, E., Grady, D. y Stefanick, M. (2005). The rise and fall of menopausal hormone therapy. *Annu Rev Public Health*. 26: 115-140.
- Biglia, N., Bounous, V., De Seta, V., Lello, S., Nappi, R. y Paoletti, A. (2019). Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. *ecancer*. 13: 1-15.
- Bińkowska, M. (2014). Menopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Prz Menopauzalny*. 13(5): 267-272.

- Bregar, A., Taylor, K. y Stuckey, A. (2014). Hormone therapy in survivors of gynaecological and breast cancer. *The Royal College of Obstetricians and Gynaecologist*. 16: 251-258.
- Brunton, L., Hilal-Dandan, R. y Knollmann, B. (2019). Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: McGraw-Hill.
- Brusselsaers, N., Tamimi, R., Konings, P., Rosner, B., Adami, H. y Lagergren, J. (2018). Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Annals of Oncology*. 29: 1771-1776).
- Cagnacci, A. y Venier, M. (2019). The controversial history of hormone replacement therapy. *Medicina*. 55(9): 602 (1-11).
- Cano, A. y Blüme, J. (2000). El estudio HERS conmociona a la terapia de sustitución hormonal. *Revista médica de Chile*. 128(1): 98-104.
- Canonico, M., Carcaillon, L., Plu-Bureau, G., Oger, E. Singh-Manoux, A., Tubert-Bitter, P., Elbaz, A. y Scarabin, P. (2016). Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen Administration and type of progestogen. *Stroke*. 47: 1734-1741.
- Carey, G., Dowling, N.M., Wharton, W., Manson, J.E., Miller, V.M., Atwood, C.S., Brinton, E.A., Cedars, M.I., Lobo, R.A., Merriam, G.R., Neal-Perry, G., Santoro, N.F., Taylor, H.S., Black, D.M., Budoff, M.J., Hodis, H.N., Naftolin, F., Harman, M. y Asthana, S. (2015). Effects on Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently postmenopausal women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 12(6): 1-25.
- Carpenter, J., Gass, M., Maki, P., Newton, K., Pinkerton, J., Taylor, M., Utian, W., Schnatz, P., Kaunitz, A., Shapiro, M., Shifren, J., Hodis, H., Kingsberg, S., Liu, J., Richard-Davis, G., Santoro, N., Sievert, L., Schiff, I., Pike, C. y Allen, P. (Sociedad Norteamericana de Menopausia). (2015). Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 22(11): 1-18.
- Fernández, D. (2007). Indicaciones para el uso de terapia de reemplazo hormonal oral en mujeres menopáusicas mayores de 50 años. *Acta Médica Costarricense*. 49(1): 26-32.

- Fonseca, C. (2019). Terapia de reemplazo hormonal: Ventana de oportunidad. *Revista Médica Sinergia*. 4(1): 14-22.
- Gambacciani, M. y Levancini, M. (2014). Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny*. 13(4): 213-220.
- Giordano, S., Hage, F., Xing, D., Chen, Y., Allon, S., Chen, C. y Oparil, S. (2015). Estrogen and cardiovascular disease: Is the time everything? *Am J Med Sci*. 350 (1): 27-35.
- Guyton, A. y Hall, J. (2016). *Textbook of Medical Physiology*. Estados Unidos. McGraw-Hill.
- Henderson, V., St. John, A., Hodis, H., McCleary, C., Stanczyk, F., Shoupe, D., Kono, N., Dustin, L., Allayee, H., y Mack, W. (2016). Cognitive effects of estradiol after menopause. *Neurology*. 87: 699-708.
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, M. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGraw-Hill.
- Hodis, H., Mack, W., Henderson, V., Shoupe, D., Budoff, M., Hwang-Levine, J., Li, Y, Feng, M., Dustin, L., Kono, N., Stanczyk, F., Selzer, R y Azen, S. (2016). Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *The New England Journal of Medicine*. 374: 1221-1231.
- Hoffman, B., Schorge, J., Bradshaw, K., Halvorson, L., Schaffer, J., Corton, M. (2016). *Williams Gynecology*. Estados Unidos: McGraw-Hill.
- Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B. y Vittinghoff, E. (1998). Randomized trial of Estrogen plus Progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 280(7): 605-613.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (2015). *La población adulta mayor se triplicaría en los próximos 40 años*. <https://www.inec.cr/noticia/la-poblacion-adulta-mayor-se-triplicaria-en-los-proximos-40-anos>.
- Jaakkola, S., Pukkala, E., Lyytinen, H. y Ylikorkala, O. (2012). Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *International Journal of Cancer*. 131(4): E537-E543.

- Jameson, J.L., Kasper, D., Hauser, S., Fauci, A., Longo, D.L. y Loscalzo, J. (2017). *Harrison's Endocrinology*. Estados Unidos: McGraw-Hill.
- Kantarci, K., Lowe, V.J., Lesnick, T.G., Tosakulwong, N., Bailey, K.R., Fields, J.A., Shuster, L.T., Zuk, S.M., Senjem, M.L., Mielke, M.M., Gleason, C., Jack, C.R, Rocca W.A y Miller, V.M. (2016). Early postmenopausal transdermal 17 β -estradiol therapy and amyloid- β deposition. *Journal of Alzheimer's disease*. 53: 547-556.
- Karim, R., Dell, R., Greene, D., Mack, W., Gallagher, J.C. y Howard, H. (2011). Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause*. 18(11). 1172-1177.
- Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J.L., Fauci, A., Longo, D.L y Loscalzo, J. (2016). *Harrison: Principios de medicina interna*. México: McGraw-Hill.
- Katzung, B. (2019). *Farmacología básica y clínica*. México: McGraw-Hill.
- Kuhl, H., (2005). Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climateric*. 8(suppl 1): 3-63.
- Kuhl, H., (2011). Pharmacology of progestogens. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol*. 8(sonderheft 1): 157-177.
- Lobo, R. (2016). Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nature Reviews Endocrinology*. 13(4): 220-232.
- Lopera-Valle, J., Parada-Pérez, A., Martínez-Sánchez, L., Jaramillo-Jaramillo, L. y Rojas-Jiménez, S. (2016). Calidad de vida en la menopausia, un reto en la práctica clínica. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 32(3): 1-11.
- Lupo, M., Dains, J. y Madsen, L. (2015). Hormone replacement therapy: an increased risk of recurrence and mortality for breast cancer patients? *J Adv Pract Oncol*. 6(4): 322-330.
- Martínez, M., Briones, R. y Cortés, P. (2013). *Metodología de la investigación para el área de la salud*. México: McGraw-Hill.

- Matyi, J., Rattinger, G., Schwartz, S., Buhusi, M. y Tschanz, J. (2019). Lifetime estrogen exposure and cognition in late life: the Cache County Study. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 26(12): 1-9.
- Miller, V., LaRosa, J., Barnabei, V., Kessler, C., Levin, G., Smith-Roth, A., Griffin, M., Stoy, D., Bush, T., Zacur, H., Foster, D., Anderson, J., McKenzie, A., Miller, S., Wood, P., Stefanick, M., Marcus, R., Akana, A., Heinrichs, L., Kirchner, C., O'Hanlan, K., Ruyle, M., Sheehan, M., Judd, H., Greendale, G., Bayalos, R., Lozano, K., Kawakami, K., Barrett-Connor, E., Langer, R., Kritz-Silverstein, D., Carrion-Petersen, M., Caverio, C., Schrott, H., Johnson, S., Feddersen, D., Krutzfeldt, D., Benda, J., Pauerstein, C., Trabala, J., Schenken, R., Stern, M., Rodríguez-Sifuentes, M., Easton, C., Wells, H., Espeland, M., Howard, G., Byington, R., Legault, C., Shumaker, S., Hogan, P., Hire, D., Wasilauskas, C., James, M., Lane, K., Terrell, T., Reece, S., Pierce, J., Snow, M., Anthony, S., Mebane-Sims, I., Einhorn, P., Hunsberger, S., Waclawiw, M., Lippel, K., Lucas, D., Verter, J., Jackson, S., Kelaghan, J., Perlman, J., Wolf, P., McGowan, J., Gordon, S., Heyse, J., Fradkin, J., Sherman, S., Page, L., Sorenson, A., Hulka, B., Brody, B., Burkman, R., Heaney, R., Krauss, R., Roberts, H., Wittes, J., Riggs, L., Moss, R., Albers, J., Marcovina, S., Fineberg, S.E., Tracy, R., Merino, M., Scully, R., Livolsi, V. y Kessler, G. (1995). Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 273(3): 199-2008.
- Mohammed, K., Moain, A., Dabrh, A., Benkhadra, K., Nofal, A., Carranza, B., Prokop, L., Montori, V., Faubion, S y Hasan, M. (2015). Oral vs Transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 100(11): 4012-4020.
- Moore, K., Dalley, A. y Agur, A. (2017). Anatomía con orientación clínica. España: Wolters Kluwer.
- Organización Mundial de la Salud (2018). *Envejecimiento y salud*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud*. <https://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>.

- Parra, M., Lagos, N., Levancini, M., Villarroel, M., Pizarro, E., Vanhauwaert, P., Velasco, S., Fernández, M., Gambacciani, M., Biglia, N., Cagnacci, A., Caruso, S., Cicinelli, E., De Leo, V., Di Carlo, C., Farris, M., Gambera, A., Guaschino, S., Lanzone, A., Paoletti, A., Russo, N., Vicariotto, F., Villa, P., Volpe, A., Lavin, P., López, M., Campusano, C., Barriga, P. y Brantes, S. (2018). Recomendaciones 2018 de la Unidad de Endocrinología Ginecológica de Clínica Alemana de Santiago – Sociedad Italiana de la Menopausia – Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica. *Rev. Chil Obstet Ginecol.* 83(5): 527-550.
- Perrone, A., Pozzati, F., Santini, D., Rossi, M., Procaccini, M., Casalini, L., Santi, E., Tesei, M., Zamagni, C. y De Iaco, P. (2014). Gynecological malignancies and hormonal therapies: Clinical management and recommendations. *World J Obstet Gynecol.* 3(4): 162-170.
- Pinkerton, J., Sánchez, F., Blake, J., Cosman, F., Hodis, H., Hoffstetter, S., Kaunitz, A., Kingsberg, S., Maki, P., Manson, J., Marchbanks, P., McClung, M., Nachtigall, L., Nelson, L., Todd, D., Reid, R., Sarrel, P., Shifren, J., Stuenkel, C. y Utian, W. (Sociedad Norteamericana de Menopausia). (2017). The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.* 24(7): 728-753.
- Quesada, O. (1978). Estrógenos en Menopausia (Controversia sobre el uso de estrógenos en la menopausia vista por un internista). *Revista Médica de Costa Rica.* XI.V (462): 37-41.
- Rapp, S., Espeland, M., Shumaker, S., Henderson, V., Brunner, R., Manson, J., Gass, M., Stefanick, M., Lane, D., Hays, J., Johnson, K., Coker, L., Dailey, M. y Bowen, D. (2003). Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 289(20): 2663-2672.
- Roelfsema, F., Yang, R. y Veldhuis, J. (2018). Differential effects of estradiol and progesterone on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Journal of Endocrine Society.* 2(7): 794-805.
- Rossouw, J., Anderson, G., Prentice, R., LaCroix, A., Kooperberg, C., Stefanick, M., Jackson, R., Beresford, S., Howard, B., Johnson, K., Kotchen, J. y Ockene, J. (2002). Risks and benefits

- of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 288(3): 321-333.
- Salazar, D. y Baoui, N. (2018). Revisión narrativa de la evidencia actual acerca de las alternativas hormonales y no hormonales en el manejo de los síntomas vasomotores y urogenitales de la menopausia. *Universitas médica*. 60(1): 1-12.
- Salpeter, S., Walsh, J., Greyber, E. y Salpeter, E. (2005). Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women, a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 21(4): 363-366.
- Sánchez, G. y Álvarez, G. (2008). La terapia hormonal de reemplazo en la pre y pos menopausia: tendencias y controversias. *Población y Salud en Mesoamérica*. 6(1): 1-20.
- Sanders, S. y Geraci, S. (2013). Osteoporosis in postmenopausal women: considerations in prevention and treatment (Women's Health series). *Southern Medical Association*. 106(12): 698-706.
- Sassarini, J. y Lumsden, M. (2015). Oestrogen replacement in postmenopausal women. *Age and Ageing*. 44(4): 551-558.
- Savolainen-Peltonen, H., Rahkola-Soisalo, P., Hoti, F., Vattulainen, P., Gissler, M., Ylikorkala, O. y Mikkola, T. (2019). Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 354: 1-8.
- Schierbeck, L., Rejnmark, L., Tofteng, C., Stilgren, L., Eiken, P., Mosekilde, L., Kober, L. y Jensen, J. (2012). Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 345: e6409.
- Shao, H., Breitner, J., Whitmer, R., Wang, J., Hayden, K., Wengreen, H., Corcoran, C., Tschanz, J., Norton, M., Munger, R., Welsh-Bohmer, K. y Zandi, P. (2012). Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology*. 79 (18): 1846-1852.
- Shekhar, S., Travis, O., He, X., Roman, R. y Fan, F. (2017). Menopause and ischemic stroke: a brief review. *MOJ Toxicol*. 3(4): 89-92.

- Sherman, S. (2005). Defining the menopausal transition. *The American Journal of Medicine*. 118 (12B): 3S-7S.
- Simin, J., Tamimi, R., Lagergren, J., Adami, H., y Brusselaers, N. (2017). Menopausal hormone therapy and cancer risk: an overestimated risk? *European Journal of Cancer*. 84: 60-68.
- Snell, R. (2014). Neuroanatomía clínica. España: Wolters Kluwer.
- Sood, R., Faubion, S., Kuhle, C., Thielen, J. y Shuster, L. (2014). Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *International Journal of Women's Health*. 6: 47-57.
- Torres, A. y Torres, J. (2018). Climaterio y Menopausia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 61(2): 51-58.
- Urdaneta, J., Cepeda, M., Guerra, M., Baabel, N. y Contreras, A. (2010). Calidad de vida en mujeres menopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 75(1): 17-34.
- Van Hylckama, A. y Middeldorp, S. (2011). Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 9(2): 257-266.
- Vargas, V., Acosta, G., Moreno, M., Vargas, V., Flores, K., Tovar, J. (2013). Terapia de reemplazo hormonal durante la menopausia: del riesgo al beneficio. *Rev Hosp Jua Mex*. 80(4): 251-261.
- Villa, P., Amar, I., Shachor, M., Cipolla, C., Ingravalle., F. y Scambia, G. (2019). Cardiovascular Risk/Benefit profile of MHT. *Medicina*. 55(9): 1-12.
- Vinogradova, Y., Coupland, C. y Hippisley, J. (2018). Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 364: 1-14.
- Zárate, S., Stevnsner, T. y Gredilla, R. (2017). Role of estrogen and other sex hormones in brain aging: neuroprotection and DNA repair. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 9(430): 1-22.

ANEXOS

Anexo #1

Tabla 1: Núcleos hipotalámicos y su función

Tabla 1: Núcleos hipotalámicos y su función	
Zona medial	
Núcleo	Función
Porción medial del núcleo preóptico	Controla el sistema parasimpático junto con el núcleo hipotalámico anterior
Núcleo hipotalámico anterior	Controla el sistema parasimpático junto con el núcleo preóptico Regula la temperatura corporal (calor)
Núcleo supraquiasmático	Controla el ritmo circadiano Somatostatina
Núcleo paraventricular	Sintetiza la oxitocina CRH TRH
Núcleo dorsomedial	Causa apetito y aumenta la ingesta de comida (forma parte del centro del hambre) Regula la secreción de TRH
Núcleo ventromedial	Inhibe el apetito y reduce la ingesta de comida (centro de la saciedad) Interviene en el comportamiento sexual y las emociones
Núcleo infundibular (arcuato)	Regula la secreción de GHRH GnRH Dopamina – PIH Y PRH Saciedad
Núcleo hipotalámico posterior	Controla el sistema simpático junto con el núcleo hipotalámico lateral Regula la temperatura corporal (frío)
Zona lateral	
Núcleo	Función
Núcleo supraóptico	Sintetiza hormona antidiurética (ADH)
Núcleo hipotalámico lateral	Controla el sistema simpático en conjunto con el núcleo hipotalámico posterior Causa apetito y aumenta la ingesta de comida (centro del hambre) Incrementa ingesta de agua (centro de la sed)
Núcleo tuberomamilar	Desconocido
Núcleo tuberal lateral	Desconocido

Fuente: Elaboración propia, basado en Snell, R., 2014; p. 383 y 390.

Anexo #2

Tabla 2: Conexiones nerviosas aferentes del hipotálamo

Tabla 2: Conexiones nerviosas aferentes del hipotálamo		
Vísceras, membrana mucosa olfatoria, corteza cerebral, sistema límbico		
Vía	Origen	Destino
Lemniscos espinal y medial, tracto solitario, formación reticular	Vísceras y estructuras somáticas	Núcleos hipotalámicos
Fibras visuales del quiasma óptico	Retina	Núcleos supraquiasmáticos
Haz prosencefálico medial	Membrana mucosa olfatoria	Núcleos hipotalámicos
Fibras auditivas	Oído interno	Núcleos hipotalámicos
Fibras corticohipotalámicas	Lóbulo frontal de la corteza cerebral	Núcleos hipotalámicos
Fibras hipocampohipotalámicas	Hipocampo, a través del fórnix	Núcleo del cuerpo mamilar
Fibras amigdahipotalámicas	Complejo amigdalino a través de la estría terminal y a través de ruta que tiene trayecto por debajo del núcleo lenticular	Núcleos hipotalámicos
Fibras talamohipotalámicas	Núcleos dorsomedial y de la línea media del tálamo	Núcleos hipotalámicos
Fibras tegmentales	Tegmento del mesencéfalo	Núcleos hipotalámicos

Fuente: Snell, R., 2014; p. 387

Anexo #3

Tabla 3: Conexiones nerviosas eferentes del hipotálamo

Tabla 3: Conexiones nerviosas eferentes del hipotálamo		
Vía	Origen	Destino
Fibras descendentes en la formación reticular para el tallo cerebral y la médula espinal	Núcleos preóptico, anterior, posterior y lateral del hipotálamo	Flujo nervioso parasimpático cráneosacro y simpático toracolumbar
Fascículo mamilotalámico	Núcleo del cuerpo mamilar	Núcleo anterior del tálamo: comunicado con la circunvolución del cíngulo
Fascículo mamilotegmental	Núcleo del cuerpo mamilar	Formación reticular en el tegmento del mesencéfalo
Vías múltiples	Núcleos hipotalámicos	Sistema límbico

Fuente: Snell, R., 2014; p. 387.

Anexo #4

Tabla 4: Células secretoras de hormonas de la hipófisis anterior

Tabla 4: Células secretoras de hormonas de la hipófisis anterior		
Tipo celular	Hormona que secreta	Porcentaje del total de las células secretoras (%)
Somatótropas	Hormona de crecimiento	50
Lactótropas	Prolactina	10-30
Corticótropas	Hormona adenocorticotropa	10
Tirótropas	Hormona estimulante de la tiroides	5
Gonadótropas	Hormona foliculoestimulante y luteinizante	20

Fuente: Barret, K. et al, 2016; p. 322

Anexo #5

Tabla 5: Escala de estadificación de STRAW

Tabla 5: Transición de la vida reproductiva a la menopausia Escala de estadificación de STRAW							
	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2
Nombre	Reproductiva			Transición menopáusica		Postmenopausia	
Etapa	Temprana	Media	Tardía	Inicial	Avanzada	Temprana	Tardía
Duración	Variable	Variable	Variable	Variable	1 año	4 años	Muerte
Ciclo menstrual	Regular	Regular	Regular	Variable (más de 7 días de lo normal)	Falta de 2 o más ciclos + intervalos de amenorrea de 60 días o más	Amenorrea por 12 meses	
Fase folicular	FSH menor a 10 UI/L	FSH menor a 10 UI/L	FSH mayor a 10 UI/L	FSH mayor a 10 UI/L	FSH mayor a 10 UI/L	FSH entre 10 y 30 UI/L	FSH mayor a 40 UI/L

Fuente: Torres, A y Torres, J, 2018; p. 55.

Anexo #6

Tabla 6: Comparación de los efectos de estrógenos orales versus transdérmicos

Tabla 6: Comparación de los efectos de estrógenos orales versus transdérmicos		
Efecto	Estrógenos orales	Estrógenos transdérmicos
Farmacocinética	Picos y depresiones de niveles séricos	Niveles séricos relativamente constantes
Marcadores inflamatorios	Incremento en la síntesis	Neutral
Efecto en los lípidos	Incremento en triglicéridos Incremento HDL Disminución LDL	Disminución de triglicéridos Efectos neutrales en HDL y LDL
Presión arterial	Incrementada	Disminuida
Factor 1 de crecimiento similar a la insulina	Disminuida (Puede llevar a una disminución de la masa corporal magra e incremento de la grasa corporal)	Neutral
Hormonas unidas a proteínas	Fuertemente incrementado	Mínimamente incrementado
Síntesis de proteínas de la coagulación (inducida por proteínas hepáticas)	Incrementado (Puede incrementar riesgo de tromboembolismo venoso)	Neutral (no incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso en bajas dosis)

Fuente: Sood, R. et al, 2014; p. 53.

Anexo #7

Tabla 7: Dosis diaria de estrógenos

Tabla 7: Dosis diaria de estrógenos			
Parámetros	Estradiol oral	Estrógenos equinos conjugados	Estradiol transdérmico
Estándar	2	0.625	50
Baja	1	0.45	25
Ultrabaja	0.5	0.30	12.5

Fuente: Bińkowska, M.; 2014; p. 267.