

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN CONDICIONES GINECOLOGICAS ESPECIALES

Dr. Luis A. Escalante Cabezas

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Clínica Dr. Carlos Durán Cartín, Caja Costarricense de Seguro Social.

Correspondencia: Apartado 783-2400 Desamparados, San José, Costa Rica.

Teléfono: 88586741 FAX : 22504165 email : lescalante48@gmail.com

Dr. Carlos A. Escalante Gómez

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital San Juan de Dios. Caja Costarricense de Seguro Social

Email: dr.escalante@gmail.com

RESUMEN.

Se analiza y discute la evidencia actualizada con respecto a la Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) cuando es utilizada en mujeres postmenopáusicas que padecen alguna de las condiciones ginecológicas complicantes más comunes, tales como miomatosis uterina, endometriosis, quiste de ovario, pólipos endometriales, carcinoma de endometrio, mastopatía fibroquística, cáncer de ovario, cáncer de cérvix y melanoma de vulva y vagina. Se plantean los esquemas de THR más adecuados para cada grupo de pacientes de acuerdo con su patología agregada.

PALABRAS CLAVE. Terapia Hormonal de Reemplazo, Climaterio

INTRODUCCION.

Es harto frecuente que tanto nuestra población de pacientes (climáticas y no), así como un nutrido grupo de profesionales en Ciencias de la Salud, inquieren acerca del posible efecto positivo o negativo del uso de los tratamientos hormonales en aquellas pacientes climáticas que además padecen de algunas otras patologías ginecológicas agregadas.

El objetivo de este trabajo de revisión es, entonces, actualizar los conocimientos sobre algunas condiciones ginecológicas benignas y malignas frecuentes, en relación con los posibles efectos que la terapia hormonal de reemplazo (THR) pueda ejercer sobre ellas.

Debemos dejar claro que en esta revisión se analizan diversos esquemas de terapia hormonal de reemplazo utilizadas en la época climática, tales como estrogenoterapia sola y combinada, tibolonas y Moduladores Selectivos de Receptores Estrogénicos (SERMS) y no solamente la terapia con estrógenos conjugados que se ha utilizado tradicionalmente en nuestra Institución.

Para los efectos de esta revisión hemos escogido 9 grupos de patologías ginecológicas benignas y malignas las cuales son :

1. Leiomiomatosis uterina.
2. Endometriosis.
3. Quistes benignos de ovario.
4. Pólipos endometriales.
5. Carcinoma de endometrio.
6. Patología benigna de mama..
7. Cáncer de ovario.
8. Cáncer de cervix..
9. Otros tumores malignos del tracto genital.

La patología maligna de mama no se incluye en esta revisión pues será tratada en otro artículo dedicado exclusivamente a este tema.

1. LEIOMIOMATOSIS UTERINA.

Considerando el hecho de que los leiomiomas uterinos son tumores benignos hormono dependientes que tienden a desaparecer después de la menopausia, podría pensarse que la THR podría producir un aumento en el tamaño y número de ellos. Los estudios de Ang (1) y de Sener (2), han mostrado que la THR por vía oral no se acompaña ni de aumento, ni de reducción de los leiomiomas preexistentes. En este último estudio se encontró que la THR por vía transdérmica produce un aumento de hasta un 25% en el tamaño de los miomas.

Sin embargo, el trabajo de Ichimura y cols. (3) parece indicar que es la acción directa de las progestinas sobre el miometrio lo que estimula el crecimiento miomatoso y los estrógenos actuarían de manera indirecta aumentando la reactividad de los receptores de progesterona (RP) en el miometrio. Cabe hacer notar aquí que en el estudio de Sener mencionado anteriormente, se utilizó una dosis de progestinas mayor de lo usual.

Derivado de lo anterior pareciera que, más que la dosis y el tipo de estrógenos y su vía de administración, lo que influye de manera importante en el crecimiento de los miomas, es la dosis de progestinas.

De Aloysio y colaboradores (4) encontraron que la administración de tibolonas no aumenta el tamaño de los miomas a largo plazo, incluso aquellos de tamaño grande, de manera que puede indicarse en la mujer post menopáusica con miomatosis uterina.

Palombo y colaboradores (5) encontraron que la administración de raloxifeno logra una importante reducción en el

tamaño de los miomas.

Cabe agregar que, aparte del control ecográfico, recientemente se está valorando la importancia del estudio doppler en el seguimiento del mioma (6)

2. ENDOMETRIOSIS.

Aceptando la definición de que la endometriosis es la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, podríamos derivar que la THR puede reactivar este padecimiento, incluso cuando se han removido quirúrgicamente los tejidos macroscópicamente afectados.

El regimen ideal de la terapia de reemplazo hormonal en estos casos no se ha establecido. Algunos autores abogan por evitar el uso de terapia estrogénica durante los primeros seis meses posteriores a la ooforectomía y/o utilizar THR combinada con gestágenos aunque ya no exista endometrio que proteger. (7) Sin embargo no existen resultados contundentes basados en la evidencia que avalen esta recomendación. (8)

Otros autores (9) proponen la utilización de las tibolonas como alternativa a los esquemas de estrogenoterapia en estas pacientes. aunque estas recomendaciones son teóricas sin evidencia científica sólida que las respalde.

3. QUISTES BENIGNOS DE OVARIO

Con la posible excepción de los quistes hemorrágicos dependientes de focos de endometriosis, no existe evidencia relevante de que la THR tenga influencia en la formación o aumento de tamaño de los quistes de ovario en las mujeres postmenopáusicas. (10)

4. POLIPOS ENDOMETRIALES

La aparición de pólipos endometriales durante la terapia de reemplazo hormonal es diferente de acuerdo con el protocolo de tratamiento que se utilice.

Oguz y colaboradores (10) concluyen que “ .. la formación de pólipos endometriales puede ser dependiente del tipo y la dosis del estrógeno y de la progestina utilizados. Especialmente una progestina con alta actividad antiestrogénica puede jugar un importante papel en la prevención de la formación de pólipos endometriales.” Sin embargo, al no tener este estudio grupo de control, no se puede establecer con claridad si cualquier Terapia hormonal de reemplazo produce un aumento real en la incidencia de pólipos endometriales. La prevalencia de pólipos endometriales encontrada por Anastasiadis y col (11) en población de mujeres postmenopáusicas sin THR fue de 8.9 %

5. CARCINOMA DE ENDOMETRIO

El tipo I de carcinoma de endometrio cuya incidencia es del 80-85%, es el adenocarcinoma que tiene como precursor a la hiperplasia endometrial, la edad promedio es de 55 años, son de bajo grado de malignidad, se asocian a una historia de estimulación estrogénica continua y sin oposición por progestágenos.

El tipo II, que son el carcinoma seroso papilar, el carcinoma de células claras y el carcinoma adenoescamoso, no son hormonodependientes, están rodeados de endometrio atrófico, son de alta malignidad y la edad promedio es de 65 años.

El estudio PEPI (Postmenopausal estrogen/progestin intervention) (12) en 875 pacientes reportó 1% de riesgo de desarrollar hiperplasia adenomatosa o atípica de endometrio con la administración de placebo o de terapia combinada y 34% para pacientes que recibieron estrógenos únicamente.

En el estudio del Endometrial Cancer Collaborative Group (13) en 300 pacientes reportó que entre el 5.1% de las pacientes que usaron inyección de estrógenos y en el 5.9 % de las mujeres que usaron cremas vaginales de estrógenos,

no constituyeron un factor de riesgo significativo.

Queda claro, entonces, que debe utilizarse siempre un preparado de acción progestacional en las mujeres que tienen útero intacto y que requieren de THR, de tal manera que se antagonice el efecto proliferativo endometrial de los estrógenos solos.

6. PATOLOGIA BENIGNA DE MAMA

Aunque los estudios recientes con respecto al efecto de la THR sobre la densidad radiográfica de las mamas (14,15) no permiten sacar conclusiones definitivas, la terapia hormonal de reemplazo puede empeorar el aspecto radiológico y la sintomatología de la enfermedad fibroquística de las mamas, especialmente si contiene progestinas del tipo de acetato de medroxiprogesterona y acetato de ciproterona. (16)

7. CANCER DE OVARIO

Una cantidad importante de la evidencia reciente, no asocia la THR con la aparición de cáncer de ovario.

En el estudio WHI (Women's Health Initiative) (17) no se encontró incremento de cáncer de ovario estadísticamente significativo en usuarias de THR.

En los trabajos de Whitmore AS. y col (18), Kauffman DW. y col (19), Hildreth NG y col (20) y Purdie DM. y col (21) no se encontró aumento en la incidencia de cáncer de ovario en mujeres con útero intacto y THR.

En los trabajos de Sit AS. y col (22) y Pike MC. y col (23), no se encontró aumento de la incidencia de cáncer de ovario en mujeres histerectomizadas con THR.

Sin embargo, se han publicados algunos otros estudios que contrastan con estos resultados. Entre ellos es importante mencionar el trabajo de Lacey JV, y col. (24) en el cual se encontró lo siguiente:

Mujer con Histerectomía :

- uso de THR menos de 10 años = no hay asociación con cáncer de ovario
- uso de THR más de 10 años = aumento en la incidencia de cáncer de ovario.

Mujer con útero intacto :

- Uso de THR: 5 o más años de uso de terapia secuencial con progestina por menos de 15 días por ciclo = aumento en la incidencia de cáncer de ovario.
- Uso de THR combinada por 5 o más años de uso continuo con progestina por 15 días o mas por ciclo = sin datos de cáncer de ovario estadísticamente significativos

En el reciente estudio prospectivo de cohorte en mujeres de Dinamarca con respecto a terapia hormonal y cáncer de ovario (25) se mantiene la controversia que rodea a este tema pues se reporta un aumento en el riesgo de cáncer de ovario de 1.38 (95% intervalo de confianza CI 1.26-1.51) lo cual declina y desaparece luego de 2 años. No se encontró asociación entre este riesgo y la dosis ni la duración del tratamiento. Este estudio tiene varias fortalezas tales como su tamaño, lo completo de la información y el cuidadoso análisis estadístico a pesar de lo cual no resuelve la controversia acerca de este tópico

Esta información no debería desalentar al clínico de prescribir THR para aliviar la sintomatología de la menopausia pero nos recuerda que es esencial explicar y discutir con cada una de las pacientes los riesgos y beneficios de la THR.

8. CANCER DE CERVIX

El uso de THR en cualquier momento, no se asoció con la aparición de carcinoma epidermoide de cérvix.

Sin embargo el estudio de Lacey, JV Jr. encontró que "A pesar de que lo pequeño de la muestra del estudio previene de hacer conclusiones definitivas, el uso de estrógenos sin progestágenos parece estar relacionado con un aumento en la incidencia del adenocarcinoma de cérvix en pacientes postmenopáusicas." (26)

9. OTROS TUMORES MALIGNOS DEL TRACTO GENITAL

No existe evidencia concluyente de que la THR influya de manera positiva o negativa en el carcinoma de vagina y vulva.

Varios estudios de casos controlados no mostraron relación entre el uso de THR y el melanoma de vulva en la paciente postmenopáusica. (27)

DISCUSION Y CONCLUSIONES. Se concluye que la THR se puede utilizar en pacientes con patologías agregadas pero que se requiere la individualización de cada esquema terapéutico de acuerdo con cada caso.

BIBLIOGRAFIA.

1. Ang WC, et al.. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. Climacteric. 2001 Dec;4(4):284-92.
2. Sener AB, et al. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. Fertil Steril. 1996 Feb;65(2):354-7.
3. Ichimura T, Kawamura N, Ito F, Shibata S, Minakuchi K, Tsujimura A, Umesaki N, Ogita S. Correlation between the growth of uterine leiomyomata and estrogen and progesterone receptor content in needle biopsy specimens. Fertil Steril 70:967-971 (1998).
4. de Aloysio D, et al. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. Maturitas. 1998 Jun17;29(3):261-4.
5. Palomba S, et al. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. Fertil Steril. 2001 Jul;76(1):38-43.
6. Colacurci N, et al. Effects of on postmenopausal uterine myoma. Maturitas. 2000 May 29;35(2):167-73.
7. Dr. Antonio de Castro, Antonio, Dr. Javier Haya Javier, Navas Victor. La terapia hormonal sustitutiva en esquemas. Publicado por The Parthenon Publishing Group Limited Casterton Hall, Carnforth Lancs LA6 2LA, UK Copyright © 2000 Parthenon Publishing Group)
8. Neyro, Jose Luis Endometriosis: algunos criterios racionales para su manejo. Modificado de "Endometriosis: rationale for surgery". Dones J; Nisolle M; Casanas-Roux F; Clerckx F. En The current Status of Endometriosis; research and management. Ed. By Brosens I and Donnez J. The Proceedings of the 3rd Congress on Endometriosis, Brussels, June 1992. The Parthenon Publishing Group. New York, 1993).
9. Gonzalez , Oscar. Mesa Redonda : "Menopausia y Livial" Febrero 2009 Pontificia Universidad de Chile.)
10. Brogens JA Hormone replacement therapy and endometriosis. En The prescribers guide to Hormonal Replacement Therapy Pages 83-91 Edited by M Whitehead. Published by the Parthenon Publishing Group Ltd. UK
11. Oguz S, A. Sargin, et al. The role of HRT in endometrial polyp formation. Maturitas Volume 50, Issue 3, 14 March 2005, Pages 231-236
12. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. JAMA 1996; 276: 1389-1396.
13. Brinton LA. Estrogen Replacement Therapy an Endometrial Cancer Risk. Obstet-Gynecol. 1993 Feb, 81(2): 265-271
14. Panoulis, et al Progesterin may modify the effect of low-dose hormone therapy on mammographic breast density. Climacteric 2009; 12:240-47
15. A. Stuedal, H Ma, H Bjorndal and G Ursin. Postmenopausal hormone therapy with estradiol and norethisterone acetate and mammographic density: findings from a cross sectional study among Norwegian women Climacteric 2009;12:248-58
16. Lundström E, et al. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. Climacteric. 2002 Mar;5(1):92-3.
17. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy

- postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-333.
18. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. American Journal of Epidemiology 1992;136(10):1184-203
 19. Kaufman DW, et al. Noncontraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. American Journal of Epidemiology 1989;130(6):1142-51.
 20. Hildreth NG, et al. An epidemiologic study of epithelial carcinoma of the ovary. American Journal of Epidemiology 1981; 114(3):398-405.
 21. Purdie DM, et al. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. British Journal of Cancer 1999; 81(3):559-63.
 22. Sit AS, et al.. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. Gynecologic Oncology 2002;86(2):118-23.
 23. Pike MC, et al. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study. Fertility and Sterility 2004 Jul;82(1):186-95.
 24. Lacey JV, et al .Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. Journal of the National Cancer Institute 2006; (98)19: 1397-1405.
 25. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH et al. Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA 2009; 302:298-305 July 15, 2009.
 26. Lacey, JV Jr. et al. Use of Hormone Replacement Therapy and Adenocarcinomas and Squamous Cell Carcinomas of the Uterine Cervix. Gynecologic Oncology Volume 77, Issue 1, April 2000, Pages 149-154
 27. Internacional Menopause Society IMS. Workshop de Expertos. Climacteric 2001; 4:181-93.