

Estrógenos en Menopausia

(Controversia sobre el uso de Estrógenos en la Menopausia Vista por un Internista)

Orlando Quesada Vargas*

Los estrógenos son drogas frecuentemente empleadas. Se considera que un 350/o de las mujeres de los 15 a los 35 años, en los E.E.U.U., tomen anticonceptivos que contienen estrógenos (9) y que un 510/o de las mujeres en ciertas regiones de ese país, postmenopáusicas, son expuestas a estrogenoterapia, en algún momento de sus vidas (14). Aunque el uso de los estrógenos dista desde el siglo pasado (6) y algunos ensayos han sido realizados desde 1937, para probar su eficacia (6), no existe hasta el momento, estudio prospectivo adecuadamente diseñado, que justifique su uso en la mujer menopáusica. Lo anterior lógicamente no invalida su uso y la droga es ampliamente utilizada para pretender brindarle alivio a diversas molestias que aquejan a la mujer en esa época. Ya que a estas drogas se le conceden riesgos y beneficios bien reconocidos (14), el empleo de las mismas acarrea una actitud controversial. No infrecuentemente los médicos que las emplean consultan con colegas internistas acerca de la contraindicación de su uso. Estos últimos se ven así confrontados con el hecho de recomendar o no estos fármacos y de brindarle una explicación adecuada al paciente. Es propósito de este trabajo presentar los hechos que ocasionan esta controversia y pretender derivar algunas conclusiones que nos permitan más objetivamente utilizar o no estas drogas. Es pertinente comenzar mencionando algunos aspectos del metabolismo hormonal de la mujer menopáusica. Uno de los hallazgos que recientemente han merecido más atención es el de que existe un progresivo cambio en la fuente estrogénica en esta edad. De un origen ovárico directo que va en descenso progresivo, fundamentalmente de estradiol, se va pasando a una fuente periférica a través de la conversión en estos tejidos de andrógenos adrenales y ováricos a estrona (9). Este cambio es prominente en mujeres obesas. El otro cambio

importante lo constituye la pérdida en las oscilaciones cíclicas que sufren los estrógenos durante la vida reproductiva y la ausencia de la producción de progesterona. Lo anterior podría resultar de una constante exposición estrogénica a niveles diferentes y a un diferente tipo de estrógeno.

¿Por qué es que estas drogas son tan frecuentemente empleadas? Las razones principales para utilizarlas son: aliviar las manifestaciones de inestabilidad vasomotora; mejorar la hipotrofia del tracto genital; prevenir de osteoporosis y fracturas óseas; aliviar los síntomas psíquicos que llevan a veces a las pacientes a solicitar reemplazo hormonal. En relación a las primeras consideraciones parece haber poca disputa en que los estrógenos son útiles para modificar estas molestias. Sin embargo, aunque el 850/o de las mujeres menopáusicas tienen síntomas asociados, la mayoría están en capacidad de continuar con sus labores y rara vez consultan al médico (6). Sudores y bochornos son las quejas más frecuentes. Estas molestias son fundamentalmente subjetivas pero han sido documentados cambios objetivos incluyendo taquipnea, taquicardia, aumento de la temperatura cutánea y del metabolismo basal. La fisiopatología de estas molestias, no es clara. Así como mencionan Mulley y Mitchell (6) atribuir las a déficit estrogénico exclusivamente no explicaría por qué estas molestias no ocurren del todo en el 150/o de las mujeres y por qué no existe correlación entre la magnitud de los síntomas y los niveles estrogénicos en sangre y orina. Tampoco sería claro porque no existe una relación cronológica más concluyente entre la aparición de los síntomas y la disminución de los niveles estrogénicos o porque mujeres prepúberes con bajas concentraciones estrogénicas no las presentan o porque los bochornos ocurren en condiciones como el embarazo en que la tasa estrogénica es alta. Explicar estos síntomas relacionándolos con un aumento en la gonadotropina pituitaria deja sin explicación

* Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios

* Cátedra Medicina Interna, Universidad de Costa Rica.

los siguientes hechos: a) administración de gonadotropina exógena, no producen bochornos y sudores, b) otras condiciones como síndrome de Klinefelter en que hay elevación de la concentración de gonadotropina, no cursan con estas molestias, c) la gonadotropina persiste elevándose después de la menopausia, mientras que los calores y sudores van decreciendo, d) no hay relación entre la magnitud de los síntomas y la elevación de gonadotropina y finalmente los síntomas pueden ser aliviados por bajas dosis de estrógenos que no inhiben la producción gonodotrófica. La acción "benéfica" de los estrógenos se ha postulado como directa en los vasos periféricos, pero esto no se ha confirmado. Pocos estudios a doble ciego se han realizado para probar la eficacia estrogénica en aliviar las molestias vasomotoras. En un reciente trabajo (6) estrógenos no superaron a placebo en aliviar estos síntomas. Así pues, en su indicación más frecuente para su uso el papel de estrógenos, no es del todo claro. En relación a las molestias secundarias a atrofia del tracto genital, las mismas pueden tratarse con preparaciones locales, evitándose así las concentraciones que se alcanzan con los preparados orales o parenterales.

La validez en la profilaxis contra osteoporosis permanece sin definirse claramente. Esta complicación ocurre en aproximadamente un 25% de las mujeres menopáusicas. La disminución de la resorción ósea beneficiosa con terapia estrogénica es antagonizada posteriormente por una disminución en la formación ósea (4-7). La indicación de estrogenoterapia en menopausia quirúrgica, en mujer joven, no admite discusión. Habiendo presentado las indicaciones para su uso, es claro que los estrógenos de los anticonceptivos y los que se usan en la menopausia para intentar aliviar sus molestias, no son drogas usadas para tratar una enfermedad, sino como dice Small (10) para alterar la homeostasis normal y producir un efecto deseado. Se argumenta que estas hormonas ocurren naturalmente y por lo tanto potencialmente no son tóxicas. Sin embargo, el control último de varias funciones metabólicas en el estado natural es mediado por cambios sutiles en sus receptores. Este fino control es virtualmente imposible imitarlo con administración oral de estas drogas, usadas en dosis farmacológicas. Los fármacos tienen un papel en el tratamiento de diversas enfermedades. Deberían los mismos ser empleados para abolir el ciclo estrogénico natural o cambiar la fisiológica postmenopáusica? Por largas décadas se

mantuvo el concepto de que los estrógenos usados en la menopausia eran útiles para ejercer un efecto "protector" contra enfermedades cardiovasculares. Esto ha sido totalmente descartado por estudios bien diseñados y conducidos, como son el del proyecto de cuidado coronario del Instituto Nacional de Salud de E.E.U.U. (8-9) y por bien reconocido estudio prospectivo de Framingham (5). Una publicación reciente de este estudio (5) para dilucidar la incidencia de enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas y premenopáusicas agrupados en edades similares, permite deducir que la enfermedad cardiovascular sigue siendo más frecuente en el hombre hasta los 65 años aproximadamente en proporción de 2:1, que los accidentes cardiovasculares son cerca de 3 veces más frecuentes en mujeres postmenopáusicas en un similar premenopáusicas y que este aumento de incidencia no pudo explicarse para una mayor frecuencia en las postmenopáusicas de los reconocidos factores de riesgo coronario y arterial sistémico. La incidencia de angina de pecho por el contrario, sí es comparable en ambos sexos igualmente la de trombosis cerebral. No existe una explicación a esta relativa inmunidad a desórdenes cardiovasculares serios en la mujer premenopáusica, ni a su mejor pronóstico, una vez aparecido el inicio de la cardiopatía isquémica. Aún la mujer postmenopáusica continua exhibiendo esta supuesta inmunidad en relación a hombres de igual edad haciendo poco probable la carencia estrogénica como factor único causal. Por otro lado se sabe que la terapia estrogénica en hombres posterior a infarto del miocardio, aumenta la posibilidad de complicaciones vasculares (14). La terapia con estrógenos, conduce a un aumento en la producción hepática de lipo-proteínas y en casi todas las mujeres, los niveles de triglicéridos se elevan. Los estrógenos no deben darse para proteger contra infarto del miocardio y accidente cerebrovascular, es más, los estrógenos aumentan la incidencia de estas complicaciones (13).

Consideremos ahora no los beneficios potenciales, sino sus limitaciones, peligros y contraindicaciones. Tromboembolismo (10), cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular (9-10) son riesgos relacionados a la terapia estrogénica (13). Cuando los mismos, como afirma Ryan (9), "se suman al supuesto riesgo de asociación con cáncer, pone a los estrógenos en una categoría de agentes farmacológicos que deben ser empleados con

extremo cuidado". A las complicaciones anteriormente mencionadas deben sumarse las de aumento en incidencia de colelitiasis (1-10) y de tumores hepáticos (2-12). En relación a anticonceptivos (3-9) aumenta aún más la lista de complicaciones potenciales. Las pacientes tomando estas drogas, tuvieron un aumento en las entidades ya mencionadas, agregándose además erosión cervical, diversos trastornos cutáneos, autointoxicaciones, migraña, trombosis venosas, fiebre del heno, amenorrea y esterilidad. Por el contrario tuvieron una menor incidencia del cáncer en general, mastopatías benignas, úlcera duodenal y otros desórdenes menstruales, exceptuando, amenorrea. Por lo tanto, evento tromboembólico previo, migraña, historia familiar positiva de cáncer o fumado excesivo, podrían balancearse como contraindicaciones al uso de estrógenos (9). Veamos en detalle algunas de las limitaciones de estas drogas.

En relación a cáncer de endometrio y aumento en su incidencia por uso previo de estrógenos, la situación no es completamente clara, pero a la luz de las evidencias de los estudios mejor conducidos, si parece que es válido implicarlos en esta asociación (7-11-15). Pareciera paradójico que el cáncer de endometrio presente su mayor incidencia en un momento en que la concentración estrogénica disminuye durante la menopausia. Ya hemos dicho, sin embargo, que la mujer menopáusica va a estar expuesta a cantidades constantes aunque menores de un estrógeno diferente como característica hormonal de su estado menopáusico. Esto pareciera aclarar poco esta paradoja. En el estudio de Smith (11) el riesgo de cáncer de endometrio fue 4.5 veces mayor en las que habían estado expuestas a estrógenos que en controles con otro tipo de cáncer ginecológico. De manera interesante el riesgo fue menor si las características fisiológicas previamente asociadas a aumento de riesgo, estuvieran presentes (obesidad, hipertensión, nuliparidad). En el estudio de Ziel y Col (15) hubo un 57% de antecedentes positivos de ingesta estrogénica en los pacientes con cáncer de endometrio en relación a sólo 15% en los controles. El riesgo de cáncer fue mayor entre más tiempo de exposición. Ya que un período de latencia con agentes carcinogénicos es aceptado en promedio que oscilan en una década o más, es posible que estemos comenzando a ver las manifestaciones de la masiva estrogenoterapia, iniciada hace unos 15 años (7). Estudios que se realizan en la actualidad, pueden en un futuro cercano

aclarar los aspectos cuantitativos de este problema.

En relación con uso de estrógenos en la menopausia y carcinoma de mama, en un estudio epidemiológico reciente (4) sobre 1891 pacientes tratados con estrógenos conjugados durante 12 años, mostró una incidencia de carcinoma de mama, mayor que la esperada para la población general (49/39.1 casos). A mayor dosis y número de años, mayor el riesgo; la incidencia fue mayor si apareció mastopatía benigna poco después de iniciado el uso de estrógenos. Es bien sabido el hecho de que la incidencia de enfermedad vesicular con el uso de anticonceptivos (10). Un reporte reciente realizado en mujeres normales, demostró un aumento significativo de la saturación de bilis con colesterol, mientras recibían anticonceptivos en relación a ciclos menstruales normales (1). Se acepta que entre mayor sea la saturación de la bilis con colesterol, mayor es la incidencia de litiasis (10). Se ha calculado que pacientes recibiendo anticonceptivos tienen 2-2.5 veces más enfermedad vesicular en relación a controles. La importancia del estudio previo (1) radica a la vez en el hecho de que la fase química y luego la radiológica preceden a la fase sintomática. En vista de que los pacientes sintomáticos son los que se diagnostican, el número de asintomáticos con trastornos vesiculares secundarios a estos fármacos, pueden ser aún mucho mayores. En un reporte analizando infarto de miocardio como causa de mortalidad en mujeres de 21 países (3-14) se notó un aumento en la mortalidad cardiovascular de 3 a 3 veces asociado con el uso de anticonceptivos orales, datos en concordancia con otros estudios realizados (3-11-13). Estas drogas parecen actuar en este terreno de manera sinérgica con otros factores de riesgo. El peligro es mayor en mujeres arriba de 40 años (4.5/100000) lo cual hace totalmente insostenible el justificar estos fármacos a esta edad. En pacientes entre los 30-39 años, uno debería aconsejar suspender estas drogas si coexisten otros factores de riesgo como hipertensión arterial, hipercolesterolemia o tabaquismo (3). Asociación entre anticonceptivos y adenomas hepáticos ha sido motivo de revisiones recientes (2-12). En el primer reporte se llama la atención sobre la relación cronológica de que el problema es más frecuente a más años de uso con estas drogas. Estos pacientes pueden sufrir sangrado tumoral durante la menstruación y deben ser vigilados por dolor en C.S.D. del abdomen o por hepatomegalia. Algunos

tumores malignos también han sido reportados. La magnitud de este problema no es aún clara (12). El mecanismo desencadenante en relación con datos experimentales (12) sería un aumento en la síntesis hepática de proteínas diversas por acción estrogénica o por estimulación de la regeneración hepática por la misma droga. Los estrógenos también aumentan la incidencia de hipertensión arterial sistémica (13). Prácticamente todas las mujeres recibiendo estas drogas cursan con un sustrato globulínico de renina aumentado. Sin embargo, sólo un pequeño número hacen hipertensión. Aumento en la actividad de la beta hidroxilasa de la dopamina también ocurre en terapia estrogénica y puede jugar un papel en el desarrollo de hipertensión. Por todo lo anteriormente dicho es absolutamente claro que los estrógenos son poderosos fármacos capaces de verse asociados con serias complicaciones, muchas de las cuales quizá no hayan hecho su aparición o al menos no han sido reconocidas en la patología prevalente. Las siguientes recomendaciones parecen justas a la luz de los hechos presentados.

7. Las pacientes que tomen estrógenos requieren vigilancia estricta en relación a la búsqueda de complicaciones, (examen ginecológico, de busto, tensión arterial, lípidos, palpación hepática, examen vascular periférico, todo de manera periódica).
8. No usar estas drogas si hay: factores de riesgo de enfermedad arterial y cardiovascular, historias de episodios tromboembólicos, infartos del miocardio y trombosis cerebral previa, migraña, historia familiar de cáncer o tabaquismo importante.
9. Su relación en osteoporosis aguarda mejores estudios que aclaren más finamente su papel en esta condición.
10. Deberá procurarse investigar para poder identificar dentro de quienes los utilizan, aquellos que desarrollarán complicaciones, principalmente malignas.
11. Estudios prospectivos a doble ciego que prueben su utilidad son necesarios.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Su uso no debe ser rutinario en la menopausia. Cada decisión deberá individualizarse.
2. Otras drogas que alcancen semejante alivio y que no poseen efectos adversos debe preferirse.
3. El soporte psíquico es muchas veces todo lo que se necesita.
4. Los síntomas propios de la menopausia, merecen mayor profundidad de estudio fisiopatológico para aclarar su naturaleza, con el fin de conseguir aliviarlos de una manera no antifisiológica.
5. Una vez que se decida su utilización deberá presentarse a cada paciente, los beneficios y riesgos potenciales.
6. Deberá emplearse la menor dosis y durante el menor lapso posible. Es recomendable emplearlos de manera no continua y algunos autores recomiendan combinarlos con terapia progestágena.

BIBLIOGRAFIA

1. Bennion, L.J., Ginsberg, R.L., Garnick, M.C.5 Bennett, P.G. Effects of Oral Contraceptives on the Gallbladder Bile of Normal Women. N. Eng. J. of Med. 294:189-192, 1976.
2. Edmondson, H.A., Henderson, B. and Benton, B. Liver Cell Adenomas Associated with Use of Oral Contraceptives. N. Eng. J. of Med. 294:470-472, 1976.
3. Hennekens, Ch. H. and MacMahon B. Oral Contraceptives and Myocardial Infarction. N. Eng. J. of Med. 296:1166-1167, 1977.
4. Hoover, R., Gray, L.A., Cole, P. and MacMahon, B. Menopausal Estrogens and Breast Cancer N. Eng. J. of Med. 295:401-405, 1976.
5. Kannel, W.B.5 Hjortland, M.C. McNamara, P.M. and Gordon, T. Menopause and Risk of Cardiovascular Disease. Annals of Int. Med. 85:447-452, 1976.

6. Mulley, G. y Mitchell, J.R.A. Lancet. 1397-1399, 1976.
 7. Prondfit, C.M. Estrogens and Menopause. JAMA 236:939-940, 1976.
 8. Rosenberg, L., Armstrong, B. y Jick, H. Myocardial Infarction and Estrogen Therapy in Postmenopausal Women. N. Eng. J. of Med. 294:1256-1259, 1976.
 9. Ryan, K.J. Cancer and Estrogen Use in the Menopause. N. Eng. J. of Med. 293:1199-1200, 1975.
 10. Small, D.M. Hormone use to change Normal Physiology. Is the Risk Worth it? N. Eng. J. of Med. 294:219-221, 1976.
 11. Smith, D.C., Prentice, R. Thompson, D.J. y Herman, W.L. Association of Exogenous Estrogen and Endometrial Carcinoma. N. Eng. J. of Med. 293:1164-1167, 1975.
 12. Stauffer, J.W. y Hill, R.G. Systemic Contraceptives and Liver Tumors. Ann. of Int. Med. 85:122-123, 1976.
 13. Syllabus. MKSAP IV The American College of Physicians, 1977, pp. 61-62.
 14. Weiss, N.S. Risks and Benefits of Estrogens Use. New Eng. J. of Med. 293:1200-1201, 1975.
 15. Ziel, H.K. y Finkle, W.D. Increased Risk of Endometrial Cancer among users of conjugated Estrogens. New. Eng. J. of Med. 293:1167-1170, 1975.
-