

# La HRT (Terapia de Reemplazo Hormonal) con Reducción de Riesgo de Cáncer de Mama y de Riesgo Cardiovascular

Khalid Mahmud\*

Director Médico, Direcciones Innovadoras en la Salud, Estados Unidos

## Resumen

El estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) terminó en el 2002 debido a los efectos adversos de Premarin y Provera, incluyendo eventos cardiovasculares (infarto, derrame cerebral y embolismo pulmonar), lo cual afectó a un 7% de los pacientes, y casi duplicando el riesgo de cáncer de mama y anomalías mamográficas. Lo anterior llevó a una reducción mayor en el uso de la terapia hormonal para mujeres menopáusicas, con consecuencias importantes en términos de calidad de vida y posiblemente salud en general. El siguiente es un informe de 460 mujeres menopáusicas a quienes se les administraron hormonas múltiples, de acuerdo con un enfoque racionalizado descrito a continuación. Todos los pacientes recibieron estrógenos y progesterona bioidénticos; 227 y 349 recibieron testosterona y DHEA (dehidroepiandrosterona), respectivamente para niveles subóptimos, y 89 recibieron secretagogos hormonales de crecimiento para el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Ningún paciente desarrolló alguna complicación cardiovascular por encima de una duración promedio de cuatro años. Premarin y Provera estaban provocando 33 de dichos eventos. No se presentaron cánceres de mama relacionados con las hormonas y tampoco hubo un incremento en las anomalías mamográficas. De hecho, ocho mamografías anormales (denso/quísticas) mostraron una mejora en el seguimiento. No hay necesidad de revisar enfoques más próximos que pudieran mejorar la calidad y posiblemente la cantidad de años menopáusicos.

**Palabras clave:** Hormonas; Menopausia; Infarto; Derrame Cerebral; Embolismo Pulmonar; Enfermedades Cardiovasculares; Cáncer de Mama; Mamografías; Terapia Hormonal, Salud de la Mujer

## Introducción

La terapia de reemplazo hormonal (HRT) tradicional consiste en estrógeno (Preamarin) y progesterona (medroxiprogesterona) artificiales, y como se informó en los estudios de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), tiene como resultado un aumento de los eventos cardiovasculares, cáncer de mama y tasa de mortalidad (1-3). Premarin y Provera se diferencian químicamente de las hormonas endógenas y se administran oralmente, a diferencia de las hormonas naturales, las cuales entran en el torrente sanguíneo directamente. El estrógeno y la progesterona naturales, idénticos a las hormonas endógenas, pueden mezclarse mediante farmacias dedicadas a los compuestos y por medio de órdenes proporcionadas por médicos, y pueden suministrarse mediante vías naturales (transdérmica, vaginal, sublingual), evitando los efectos del hígado del primer paso. También pueden controlarse de manera óptima al monitorear el nivel sanguíneo, el cual no es el caso para Premarin y Provera. Las deficiencias hormonales menopáusicas involucran: estrógeno y progesterona en todas las mujeres. Lo que no se aprecia frecuentemente es el hecho de que muchas de ellas son también deficientes en testosterona y DHEA, y algunos en la hormona del crecimiento humano y tiroides. Todas estas hormonas tienen funciones importantes en el organismo y deberían considerarse para el reemplazo apropiado.

El siguiente es un informe de 460 mujeres que buscaron el cuidado para los síntomas menopáusicos en una clínica privada. Estos síntomas se trataron con estrógeno y progesterona naturales y, cuando resultaron deficientes, se trataron con testosterona, DHEA, secretagogo de la hormona del crecimiento y de la tiroides, de acuerdo con el enfoque racionalizado descrito a continuación. Además de los efectos terapéuticos sintomáticos, los pacientes fueron monitoreados en caso de complicaciones para un seguimiento promedio de cuatro años. El tema de este informe es la ausencia completa de eventos cardiovasculares, anomalías mamográficas, y cáncer de mama relacionado con las hormonas.

## Pacientes y Métodos

Fueron evaluados los pacientes (edades entre 34-78, promedio 54.2) que recibieron tratamiento para síntomas menopáusicos en un entorno de una clínica privada. Desde que el estudio de la WHI reveló una incidencia pico de complicaciones cardiovasculares a los 12 meses, únicamente se incluyeron en este informe las 460 que recibieron terapia durante uno o más años (16-90 meses, promedio cuatro años).

De estos pacientes, 273 subieron de peso durante la menopausia, y 245 presentaron otros factores convencionales de riesgo cardiovascular incluyendo hipertensión, hiperlipidemia, alta proteína CRP, y resistencia a la insulina o en varias combinaciones. En otras palabras, nadie fue excluido debido a los factores de riesgo cardíaco. Además, cuatro pacientes presentaron un historial de fibrilación arterial, uno tuvo latidos prematuros frecuentes, dos sabían que tenían placas arteriales coronarias, uno se había sometido a cirugía carótida y dos habían tenido infartos previos.

Todos los pacientes presentaron niveles disminuidos de estrógeno (promedio 16pg/ml) y progesterona (promedio 0.35 ng/ml) en comparación con mujeres premenopáusicas; 227 presentaron testosterona baja/subóptima (menos de 18 ng/dl. Rango de referencia de laboratorio 8-60), y 349 presentaron niveles de DHEA [menores a 100 mcg/dl. rango de referencia de laboratorio 45-430]. Ciento tres mujeres tuvieron hipotiroides con base en síntomas clínicos (intolerancia al frío, fatigabilidad, estreñimiento, etc.) más los descubrimientos del laboratorio (TSH - Hormona Estimulante de la Tiroides más alta de 2, y hormona libre T3 más baja de 2.6). Ochenta y nueve mujeres presentaron hormonas de crecimiento subóptimo (nivel de IGF de 100 ng/ml o menor. rango de referencia de laboratorio 87-238).

Todos los pacientes recibieron estrógeno y progesterona. El estrógeno se administró de manera transdérmica mediante la crema Biest (estradiol 1 mg+estriol 4 mg/gm). El estriol se incluyó porque se ha descrito como reductor del riesgo de cáncer de mama (4). Se escogió la aplicación transdérmica debido a que no causa hipercoagulabilidad y alta proteína CRP asociada con los estrógenos orales (5). De igual manera, permitió un ajuste fácil de la dosis de acuerdo con el control de síntomas y niveles sanguíneos. Se inició con una dosis general de ½, gm diarios y se le pidió que ajustaran una mayor dosis para controlar sofocos y una dosis menor si había sensibilidad mamaria.

\*Correspondencia para el autor: Khalid Mahmu, MD, FACP, Medical Director, Innovative Directions in Health, 7550 France Avenue S., Suite 215. Edina, MN 55435 EE.UU. Tel: 952-922-2345; Fax: 952-922-1309; Correo electrónico: [kmahmud@dinhealth.com](mailto:kmahmud@dinhealth.com)

Recibido el 13 de agosto de 2013; Aceptado el 01 de noviembre de 2013; Publicado el 07 de noviembre de 2013.

Referencia: Mahmud K (2013) HRT with Cardiovascular and Breast Cancer Risk Reduction, J Gen Pract 1:131. doi: 10.4172/2329-9126.1000131

Derechos de autor: ©2013 Mahmud K. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Dominio Público, la cual permite el uso no restringido, la distribución y la reproducción en cualquier medio, considerando que se proporcione crédito al autor y fuente originales.

Se monitorearon los niveles sanguíneos y se mantuvieron entre 30-50 pg/ml, un nivel bajo molecular para mujeres más jóvenes. Los niveles más altos se evitaron para prevenir la estimulación del tejido mamario. Veinticinco mujeres no pudieron usar crema transdérmica por diferentes razones, tales como irritación o absorción baja, y se cambió a la ruta sublingual.

La progesterona se administró como un triturado sublingual (50-100 mg) para lograr la absorción directa en el torrente sanguíneo, evitando el metabolismo hepático extensivo del primer paso de la progesterona suministrada de manera oral. Se mantuvieron los niveles sanguíneos cerca de 4 ng/ml o de alguna manera altos debido a un efecto anti-cancerígeno de mama reportado en este nivel (6). Cuarenta y nueve mujeres no pudieron tomar el triturado debido al sabor o la dificultad de absorción y cambiaron a 20% de crema dérmica usando 1 gm/día como dosis inicial.

Se suministró testosterona a 227 mujeres con la libido disminuida y con niveles de suero bajos normales a bajos. Se utilizó como una crema peri-vaginal que desaparece gradualmente aproximadamente 3 noches por semana, lo cual resultó en una mejora en la libido y sequedad. Se monitorearon los niveles sanguíneos y se mantuvieron cercanos a 25 ng/dl, evitando los niveles más altos, los cuales podrían incrementar los niveles de estrógenos.

Se administró DHEA de manera oral a 349 mujeres con niveles sanguíneos de DHEA de bajos normales a bajos. La dosis inicial fue por lo general de 10 mg/día, y se ajustó para lograr un nivel sanguíneo cercano a 120 microgramos/dl, de nuevo un nivel modesto para mujeres premenopáusicas.

De los 103 pacientes con hipotiroides, 86 fueron tratados con Armour® thyroid y 17 con synthroid. Armour se prefirió para suministrar T3 directamente en vez de esperar la conversión adecuada de T4 [synthroid] a T3 en el organismo. Se monitoreó a los pacientes para controlar los síntomas de hipotiroidismo y para mantener los niveles libres de T3 entre 3-4 pg/mL, ya que se ha encontrado que el "síndrome de T3 bajo" (T3 libre menor a 3.1) presenta un incremento de más de cinco veces en el índice en la tasa de mortalidad en pacientes con padecimientos cardíacos (7).

Ochenta y nueve mujeres con secreción hormonal de crecimiento subóptimo, nivel de IGF menor a 100 (rango normal de 87-238 ng/ml), recibieron un secretagogo basado en arginina/lisina (GH Advantage, por Health Freedom Nutrition) cinco noches por semana, lo que resultó en un aumento en el promedio de 31% en los niveles de IGF.

Trescientos sesenta y cinco mujeres presentaron mamografías hechas por médicos familiares antes de inscribirse en nuestro programa. Sesenta y ocho (18.6%) presentaron anomalías en el inicio, tales como cambios fibronodulares o quísticos. Se les pidió que se hicieran mamografías de seguimiento mientras participaban en nuestro programa. Doscientos noventa y dos sí presentaron estas mamografías.

La hipertensión e hiperlipidemia preexistentes estaban siendo tratadas en su mayoría por médicos familiares.

## Resultados

Además de la mejora sintomática, la cual ocurrió en 97% de los pacientes (tema de un informe diferente), se monitoreó a los pacientes en caso de complicaciones, incluyendo eventos cardiovasculares, cáncer de mama y anomalías mamográficas.

De acuerdo con el ensayo de la WHI, de las 8506 mujeres que recibieron Premarin más Provera, 286 (3.36%) presentaron infartos, 212 (2.5%) derrames cerebrales y 112 (1.2%) embolismos pulmonares, con un índice total de 7.06% de complicaciones cardiovasculares (7). Dicha terapia en nuestros 460 pacientes hubiera tenido como resultado 34 casos de estas complicaciones. No tuvimos ninguno.

Tres de nuestros pacientes con antecedentes familiares fuertes de cáncer de mama desarrollaron tumores receptores negativos de estrógeno/progesterona. No hubo cáncer de mama relacionado con las hormonas. En el ensayo de la WHI el estrógeno y la progesterona casi duplicaron las anomalías mamográficas entre los participantes. Entre los 292 pacientes que se hicieron mamografías de seguimiento en nuestro programa, ninguno presentó una nueva anomalía. Por el contrario, ocho pacientes presentaron una mejora en la anomalía previa.

## Discusión

A parte de los descubrimientos de la WHI, hay evidencia de que el estrógeno natural y la progesterona son protectores cardíacos. Mendelsohn (Instituto de Investigación de Cardiología Molecular, Centro Médico de Nueva Inglaterra, Universidad de Tufts) ha descrito los efectos cardíacos del estrógeno para incluir la inducción de sintetasa de óxido nítrico, la mejora en los perfiles de lipoproteína y triglicéridos, la expresión de proteínas coagulantes y fibrinolíticas, y un cambio favorable en la expresión de genes que modulan la respuesta a lesiones y aterosclerosis (8). Se ha mostrado que el estradiol revierte el espasmo coronario inducido por el medicamento en mujeres con enfermedad arterial coronaria (9). Un estudio grande a nivel nacional realizado en mujeres danesas reveló un riesgo reducido de infarto al miocardio en mujeres que recibieron estrógenos dérmicos en comparación con mujeres que no recibieron ninguna hormona, RR 0.62, P 0.04 (10).

La progesterona natural previene la hiperactividad arterial coronaria en estudios realizados en animales (11). Se ha demostrado que mejora el efecto benéfico del estrógeno en la isquemia miocárdica inducida por ejercicio en mujeres menopáusicas, mientras que la medroxiprogesterona no da el mismo beneficio (12). Se ha demostrado que la medroxiprogesterona causa daño endotelial incluso en mujeres jóvenes (13).

La testosterona, en pequeñas dosis, se aplicó principalmente para mejorar la libido cuando se presentaba disminuida y no se pretendió que mejorara la función cardiovascular. Sin embargo, un estudio reciente demostró una mejora en insuficiencia cardíaca en mujeres (14).

En mujeres con niveles subóptimos, se incluyó la DHEA en pequeñas dosis por sus efectos saludables generales. De nuevo, un estudio reciente señala la mortalidad cardiovascular en mujeres con DHEA baja (15).

Como se menciona anteriormente, el síndrome T3 bajo se ha asociado con una mortalidad cardiovascular incrementada. La importancia de una tiroides normal es el tema a tratar de muchos informes y una editorial reciente lo resume de buena manera en el diario de Endocrinología Clínica y Metabolismo (16).

El IGF (factor de crecimiento similar a la insulina), que representa la secreción de la hormona del crecimiento humano, disminuye con la edad. La hormona del crecimiento humano tiene funciones múltiples en el organismo, incluyendo salud del tejido muscular cardíaco y esquelético. Los beneficios cardíacos de la hormona del crecimiento es el tema de muchos informes encontrados en la bibliografía (17-19). En pacientes con IGF bajo, pareció razonable incrementar de manera moderada un secretagogo, sin tener que utilizar las inyecciones de la hormona del crecimiento.

Debido a que el estrógeno se conoce como estimulador del tejido mamario, se prefirieron dosis relativamente mínimas con niveles sanguíneos bajos, lo suficiente como para disminuir los sofocos. Por otro lado, los niveles de progesterona aumentaron de manera considerable como se mencionó anteriormente. Se reportó que en mujeres con niveles bajos de progesterona se presentó una tasa de mortalidad diez veces más alta en comparación con aquellas con niveles normales (20).

## Conclusión

Desde la publicación de los informes de la WHI, ha existido una disminución considerable en el uso de la terapia hormonal para mujeres menopáusicas.

Los resultados de PreNiPro no deben extrapolarse a todas las formas de terapia hormonal. Nuestros resultados sugieren que una administración natural de todas las hormonas deficientes (bioidénticas), en conjunto con el monitoreo apropiado para mejorar la calidad de vida, también puede prevenir los eventos cardiovasculares, el cáncer de mama o las anomalías mamográficas. De manera más profunda, es necesario realizar estudios controlados de dichos enfoques para encontrar maneras de mejorar la calidad y cantidad de años menopáusicos.

#### Declaración de Conflicto de Intereses

El autor no informa ningún conflicto de interés. No se ha recibido ningún material externo o apoyo financiero.

#### Bibliografía

- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, et al. (2003) Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349:523-534.
- Wassertheil-Smolter S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, et al. (2003) Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: The Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 289: 2673-2684.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, et al. (2003) Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 289: 3243-3253.
- Lemon HM (1980) Pathophysiologic considerations in the treatment of menopausal patients with oestrogens; the role of oestriol in the prevention of mammary carcinoma. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 233: 17-27.
- Vehkavaara S, Silveria A, Hakala-Ala-Pietilla T, Virkamaki A, Hovatta O, et al. (2001) Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 85: 619-625.
- Mohr PE, Wang DY, Gregory WM, Richards MA, Fentiman IS (1996) Serum progesterone and prognosis in operable breast cancer. *Br J Cancer* 73: 1552-1555.
- Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, et al. (2003) Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 107: 708-713.
- Mendelsohn ME (2002) Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol* 89: 12E-17E.
- Collins P, Rosano GM, Sarrel PM, Ulrich L, Adamopoulos S, et al. (1995) 17 beta-Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 92: 24-30.
- Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, et al. (2008) Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 29: 2660-266B.
- Hermesmeier RK, Mishra RG, Pavonik D, Uchida B, Axthelm MK, et al. (2004) Prevention of coronary hyperreactivity in preatherogenic menopausal rhesus monkeys by transdermal progesterone. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 955-961.
- Rosano GM, Webb CM, Chierchia S, Morgani GL, Gabraele M, et al. (2000) Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 36: 2154-2159.
- Sorensen MB, Collins P, Ong PJ, Webb CM, Hayward CS, et al. (2002) Long-term use of contraceptive depot Medroxyprogesterone in young women impairs arterial endothelial function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 106: 1646-1651.
- Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, et al. (2010) Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 56: 1310-1316.
- Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, Johnson BD, Shaw LJ, et al. (2010) DHEA-s levels and cardiovascular disease mortality in post-menopausal women: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4985-4992.
- Klein I, Danzi S (2008) Thyroid hormone treatment to mend a broken heart. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1172-1174.
- Maison P, Chanson P (2003) Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 108: 2648-2652.
- Fazio S, Palmieri EA, Affuso F, Chadini A, Castellano G, et al. (2007) Effects of growth hormone on exercise capacity and cardiopulmonary performance in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4218-4223.
- Marleau S, Mulumba M, Lamontagne D, Ong H (2006) Cardiac and peripheral actions of growth hormone and its releasing peptides: relevance for the treatment of cardiomyopathies. *Cardiovasc Res* 69: 26-35.
- Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, Jones GS (1981) Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. *Am J Epidemiol* 114: 209-217.

#### Presente su próximo artículo y obtenga ventajas de OMICS

#### Presentaciones en grupo

#### Características únicas:

- Usuario de sitios web sencillos y confiables de traducción de su artículo a los 50 principales idiomas
- Versión en audio del artículo publicado
- Artículos digitales para explorar y compartir

#### Características especiales:

- 300 Gacetas de Acceso Abierto
- Equipo editorial de 25,000
- Proceso de revisión rápido de 21 días
- Proceso editorial, de revisión y publicación de calidad y rápido
- Indexación en PubMed (parcial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus y Google
- Autores, revisores y editores que cuenten con reconocimiento de créditos científicos en línea
- (Ilegible)

Presente su artículo en el sitio [http://www.\(ilegible\).org/submission/](http://www.(ilegible).org/submission/)

Referencia: Mahmud K (2013) HRT with Cardiovascular and Breast Cancer Risk Reduction, J Gen Pract 1:131. doi: 10.4172/2329-9126.1000133