

# Terapia de remplazo hormonal

## – Rol de la Progesterona Natural Micronizada –

David Vásquez Awad, MD CCD FACOG

Ginecólogo. Epidemiólogo. Densitometrista clínico (ISCD).  
Miembro de número de la Academia Nacional de Medicina de Colombia.  
Miembro del Consejo de la Facultad de Medicina.  
Pontificia Universidad Javeriana.  
Bogotá, DC, Colombia.



**Resumen:** La terapia de reemplazo hormonal ha sido cuestionada y reevaluada luego del estudio WHI en 2002, que reveló aumento de mortalidad por cáncer en un grupo de pacientes. A partir del mismo se desarrollaron nuevas estrategias que incluyen estrogenerapia a dosis menores y nuevas moléculas, complementada con progesterona. Dentro de las diversas formas de progesterona, la progesterona natural micronizada ha demostrado beneficios respecto a la sintética.

En un importante estudio realizado en Francia, las pacientes tratadas con PNM tuvieron similar incidencia de cáncer de mama y tromboembolismo que la población de referencia.

Con base en la evidencia actual, la PNM muestra ventajas respecto a la progesterona sintética, como complemento de la estrogenerapia en pacientes con indicación de TRH.

**Abstract:** Hormone replacement therapy has been questioned and reevaluated after the WHI study in 2002, which revealed increased mortality from cancer in a group of patients. The study boosted new strategies including estrogen therapy with new molecules and smaller doses and progesterone. Between progesterone types, the micronized natural progesterone has shown benefits over synthetic.

A major French study showed that patients treated with PNM had similar incidence of breast cancer and thromboembolism than the reference population.

Based on current evidence, the PNM shows advantages over the synthetic progesterone, as addition to estrogen therapy in patients with indication for HRT.

**Palabras clave:** Terapia de reemplazo hormonal, complicaciones, progesterona natural micronizada.

**Keywords:** Hormone replacement therapy, complications, micronized natural progesterone.

### Repercusiones del Estudio WHI

A raíz de la publicación del estudio Women's Health Initiative (WHI) en 2002<sup>(1)</sup>, se generó una alarma entre las usuarias de **Terapia de Reemplazo Hormonal** (TRH) y sus médicos.

Esta alarma se refirió especialmente al grupo de mujeres que conservaban su útero y –por ende– debían recibir terapia combinada de

estrógeno y progestina. Este grupo fue el que se vio involucrado en eventos adversos de cáncer de mama, trombosis, infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV).

Esa fue la razón por la cual, además de introducirse fórmulas de estrógenos diferentes o en concentraciones más bajas, v.g. estrógenos conjugados de origen equino de 0,3 mg (y no de 0,625 como fueron las usadas en WHI),

E-mail: [vasconia12008@gmail.com](mailto:vasconia12008@gmail.com)

**se empezó a investigar acerca de si era la progestina usada (acetato de medroxiprogesterona) la causa de los desenlaces desfavorables.**

Fue así como otras progestinas con valor agregado como la drospirenona se empezaron a utilizar mezcladas con estradiol, y los focos se movieron hacia la **progesterona natural micronizada** (PNM), de amplio uso en Europa, como acompañante del estrógeno en TRH combinada.

## El estudio E3N

En ese escenario, salieron publicados datos del estudio E3N EPIC publicado en 2005<sup>(2)</sup>.

**E3N** (*Etude Epidémiologique Aupres de Femmes de la Mutuelle et Complémentaire Santé*) es la unidad francesa del EPIC (*European Prospective Investigation on Cancer and nutrition*), coordinada por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIRC). Iniciado en 1990 por un equipo del *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM), ente gubernamental adscrito al Ministerio de Salud francés, el estudio prospectivo “**E3N**” involucra mujeres vinculadas a la *Mutuelle et Complémentaire Santé* (que tiene 3.7 millones de afiliadas), nacidas entre 1925 y 1950.

### Cuál fue su metodología?

- Cuestionario enviado a 100.000 mujeres de 40 a 65 años en 1990.

### Cuál fue su objetivo principal?

- Estudio de los factores de riesgo de cáncer en la mujer: *alimentación, vida reproductiva y tratamientos hormonales*.

El promedio de edad de las mujeres al momento de la inclusión fue de 52,8 años y fueron detectados 948 cánceres de mama primarios durante el seguimiento con un promedio de la duración de 5,8 años.

Los resultados se midieron según el tipo de TRH utilizada.

El riesgo de cáncer de mama fue significativamente mayor entre usuarias de TRH que contenían **progestinas sintéticas** (RR 1,4 [1,1-1,7]) en comparación con aquellas que consumieron TRH que contenía **progesterona natural mi-**

**cronizada** (RR 0,9 [0,7-1,2]), p menor de 0,001; de hecho, *no hubo incremento de riesgo entre las que consumieron progesterona natural micronizada como parte de la TRH.*

Cuando se consumieron progestinas sintéticas, el riesgo de cáncer de mama se incrementó así la estrogeneroterapia fuera dada por vía oral o transdérmica/percutánea.

La publicación del estudio E3N, en un momento en que la TRH estaba siendo altamente cuestionada, generó una atención positiva y especial sobre la **progesterona natural micronizada** en TRH, y desde entonces se ha venido corroborando su bondad en cuanto a su seguridad al analizar el riesgo de cáncer mamario, tan temido y de tan creciente prevalencia, hallazgo del cual Colombia no ha sido ajena como quiera que en la actualidad su frecuencia ha superado al cáncer de cérvix entre las mujeres.

## TRH y tromboembolismo

Por otra parte, Marianne Canonico, también del grupo francés del INSERM, se dedicó a estudiar la TRH y su relación con el riesgo de **tromboembolismo venoso** (TEV), y es así como varias publicaciones al respecto evidenciaron relación entre el tipo de progestina utilizada y el riesgo de TEV:

- las usuarias de TRH con PNM tienen un HR de 0,9; 95% IC: 0,6-0,15, mientras que
- las usuarias de nor-pregnanos tienen un HR de 1,8; 95% IC: 1,2-2.7<sup>(3,4)</sup>.

## Conclusiones emergentes

Analizando los resultados de estos estudios, surge como muy interesante que, *en los dos eventos adversos más comunes y temidos de la TRH combinada como son el cáncer de mama y el TEV, la progesterona natural micronizada muestra claras y evidentes bondades en relación con las demás progestinas.*

Las guías de la **Internacional Menopause Society** (IMS)<sup>(5)</sup> y de la **North American Menopause Society** (NAMS)<sup>(6)</sup> señalan las bondades de la PNM como acompañante del estrógeno en la TRH combinada.

En la actualidad, la TRH tiende al uso de estradiol oral o transdérmico en mujeres histerectomizadas, y en mujeres que conservan el útero, el uso de progestinas con valor agregado, como por ejemplo la drospirenona por sus efectos antimineralocorticoides y la comodidad de que los dos compuestos se presenten en una sola tableta.

Ahora bien, en caso de que se prefiera usar los dos componentes por separado, valga decir si se prefiriese usar estradiol transdérmico o percutáneo o, incluso, estrógenos conjugados equinos o estradiol oral, la PNM es el acompañante ideal para favorecer a las mujeres de una TRH combinada.

Es importante anotar que, en TRH combinada, la **progesterona natural micronizada** da la opción de que esta pueda ser continua o cíclica.

En caso de que sea continua, la dosis recomendada es de 100 mg al día; en caso de que sea cíclica, la dosis recomendada es de 100 a 200 mg durante 12 a 15 días de cada ciclo.

## Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative. JAMA. 2002;288:321-333.
2. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer. 2005 Apr 10;114(3):448-54.
3. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007;115:840-845.
4. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008;336:1227-1231.
5. IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2013;16:316-337.
6. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2012;19:257-271.

**Recibido:** 23/09/2015  
**Aprobado:** 09/10/2015