

El tratamiento hormonal sustitutivo en la osteoporosis posmenopáusica. Factores que apoyan su uso terapéutico

J.L. Dueñas

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario. Universidad de Sevilla. Sevilla. España.

Desde el mes de julio de 2002 los medios de comunicación han venido publicando un gran número de artículos y de reportajes acerca del denominado "tratamiento hormonal sustitutivo" (THS), que incluye un conjunto de hormonas, fundamentalmente estrógenos y progesterona o derivados, que se han utilizado durante los últimos 20 años en los países occidentales para corregir los síntomas derivados del hipoestronismo que acontece en torno a la menopausia (sofocos, crisis de sudación, sequedad vaginal, etc.). Estos últimos son percibidos por muchas mujeres afectadas como los directamente causantes de una importante pérdida de su calidad de vida. Además, el THS se ha utilizado ampliamente para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, especialmente en mujeres con síntomas climatéricos o con menopausia precoz.

El interés informativo, para los medios de comunicación generales, de estos tratamientos tan específicos surgió sobre todo a partir de la publicación de los resultados de una de las ramas de un importante ensayo clínico, realizado en Estados Unidos, denominado Iniciativa para la Salud de las Mujeres¹ (WHI, de Women's Health Initiative), diseñado para evaluar la utilidad, en mujeres posmenopáusicas sanas, de los estrógenos conjugados equinos, asociados al acetato de medroxiprogesterona, en la prevención primaria de la enfermedad coronaria y del cáncer de mama. Sus resultados pusieron de manifiesto, por un lado, la ausencia de un efecto positivo en la prevención primaria de la enfermedad coronaria y el incremento del riesgo de cáncer de mama, dudosamente significativo, similar al que ya conocíamos, pero que los medios de comunicación magnificaron con titulares de prensa en periódicos de edición nacional como: "El THS también afecta a los pulmones", "El THS es como una religión: se cree o no" o "Más de la mitad de mujeres que tomaban terapia hormonal han abandonado el tratamiento".

Se ha vuelto a producir un inusitado interés por este tema, desde el mes de enero de 2004, con motivo de la divulgación de los resultados de otro estudio, realizado esta vez en el Reino Unido, denominado Million Women Study², el cual ha tenido como consecuencia directa la restricción de las indicaciones terapéuticas del THS promovida por la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al evidenciar dicho estudio que el uso prolongado de THS podría incrementar el riesgo de cáncer de mama en mujeres sanas. Esta restricción afecta directamente a su antigua indicación para la prevención de la osteoporosis, ya que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en una circular emitida el 23 de enero de 2004, decidió modificar las condiciones de autorización de todas las especialidades farmacéuticas que contienen THS, sobre la base de las siguientes conclusiones, que se citan textualmente: "El balance beneficio/riesgo del THS se considera desfavorable para la prevención de la osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo". Sin embargo, los medios de comunicación (prensa, radio y televisión) dieron esta noticia con titulares como: "El Ministerio plantea eliminar el THS para evitar posibles enfermedades", "Campaña para dar a conocer el riesgo de las terapias hormonales" o "El Principado (de Asturias) 'exigirá' que se retire el uso de parches para la menopausia. Salud suscribe las restricciones del Ministerio de Sanidad y alerta de que el cáncer en mujeres podría duplicarse. Sólo se permitirá el uso de la terapia en casos extremos". Debido al tratamiento dado por los medios de comunicación, lo que inicialmente era una noticia de interés para los profesionales de la salud, pero sin una mayor trascendencia para el conjunto de la población, ha generado, en el entorno de los profesionales de la salud y, sobre todo, en el grupo de mujeres que estaban empleando THS, una auténtica "alarma social". El resultado real ha sido el abandono masivo, no cuantificado hasta el momento, de los tratamientos por parte de las mujeres y el desconcierto y la pérdida de credibilidad de muchos médicos. Para comprender su alcance y sentar las bases del uso terapéutico racional de el THS es preciso analizar, brevemente, los resultados de estos estudios, que intentaban relacionar estos tratamientos con el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Correspondencia: Dr. J.L. Dueñas.
Hospital Universitario. Universidad de Sevilla.
Avda. Sánchez Pizjuán, s/n. 41009 Sevilla. España.
Correo electrónico: jlduenas@meditex.es

Manuscrito recibido el 20-4-2004 y aceptado el 17-3-2005.

Desde hace más de 40 años en los foros científicos se viene discutiendo el grado de riesgo de cáncer de mama al que pueden estar sometidas las mujeres que reciben THS. Desde 1997 sabíamos, gracias a un importante estudio³, que las mujeres tratadas durante más de 5 años con THS tenían un riesgo relativo (RR) significativo de presentar cáncer de mama de 1,35, lo que traducido a número de casos suplementarios de cáncer podía corresponder a 1-3 por cada 1.000 mujeres tratadas durante más de 5 años. Para aclarar definitivamente este riesgo se diseñaron varios estudios internacionales, entre ellos los mencionados WHI¹ y el Million Women Study². El primero incluía 2 grupos: uno formado por mujeres aparentemente sanas con útero intacto, tratadas con una asociación de estrógenos y de gestágenos, que se cerró prematuramente en el año 2002, y otro en el que se incluyó sólo a mujeres histerectomizadas, tratadas exclusivamente con estrógenos y cuyos resultados acaban de publicarse⁴. En el grupo que recibió estrógenos y progestágenos, el WHI¹ encontró un RR de cáncer de mama en usuarias de 1,26 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,00-1,59), dudosamente significativo, al incluir la unidad en el IC, y el Million Women Study² un RR de 2 (IC del 95%, 1,91-2,09) para esta asociación, aunque este estudio ha recibido importantes críticas referentes a su diseño metodológico. Los resultados de estos 2 estudios, que en definitiva vienen a confirmar lo que ya se sabía, han tenido como consecuencia una reacción de las autoridades sanitarias, a mi juicio, desproporcionada, y su libre interpretación por los medios de comunicación ha sido el origen de la "alarma social".

Es evidente que analizando estas frías cifras aisladamente puede pensarse que asumir un incremento del riesgo de cáncer de mama es absolutamente inaceptable. Sin embargo, si el análisis se realiza de una forma objetiva hay que considerar al menos 3 cuestiones importantes:

1. ¿Qué se obtiene a cambio de ese supuesto aumento del riesgo? Evidentemente, una mujer sana, sin síntomas climatéricos o sin riesgo de osteoporosis, no obtiene ningún beneficio. Esto es obvio, pero es que en estas mujeres, ni ahora ni antes, existía ninguna indicación para instaurar estos tratamientos. Por el contrario, en una mujer con síntomas floridos que condicionan negativamente su calidad de vida, los beneficios del tratamiento pueden compensar, a veces con creces, los pequeños riesgos. Esta indicación, la corrección de los síntomas menopáusicos, es la que mantienen las autoridades sanitarias, además de estar suficientemente sustentada por la evidencia científica. Sin embargo, la alarma social generada hace muy difícil que en la actualidad las mujeres acepten el THS porque la información sobre los riesgos ha sido muy magnificada por los medios de comunicación.

2. ¿Este incremento teórico del riesgo de cáncer de mama es alto o bajo? Esta pregunta es clave porque, en

el fondo, el riesgo tan sólo es una probabilidad. Este riesgo es de mucha menor magnitud que el riesgo de cáncer de pulmón para un fumador o de accidente mortal de tráfico para un conductor en períodos de movimientos masivos de vehículos. Sin embargo, parece más razonable comparar el riesgo de cáncer de mama del THS con el inducido por otros factores de riesgo de este mismo tipo de cáncer. Lillberg et al⁵ han demostrado cómo circunstancias frecuentes en la vida, tales como la separación o el divorcio (RR = 2,26; IC del 95%, 1,25-4,07) o la obesidad⁶ (RR = 2,27; IC del 95%, 1,09-4,73), son factores que inducen un riesgo de cáncer de mama muy superior al del THS. Sin embargo, estos otros factores, mucho más frecuentes, no generan ninguna "alarma social", ni siquiera la más mínima pre-ocupación.

3. ¿Qué ha pasado en España, durante los últimos años, en relación con el cáncer de mama si se tiene en cuenta que muchas mujeres han empleado el THS? Teóricamente, si el THS incrementase el riesgo de cáncer de mama, en España debería haber aumentado el número de casos detectados de este tipo de cáncer durante los años en que se ha empleado el THS. El principal problema a la hora de evaluar esta posible relación causa-efecto es que no disponemos de datos exactos sobre el número de casos de cáncer de mama que se diagnostican cada año en nuestro país, pero sí sabemos el número de muertes que se producen por esta causa⁷ y el número de mujeres que usaban THS⁸. Cuando se analiza el número de mujeres fallecidas por cáncer de mama en España desde 1989 hasta la actualidad, se observa que en el grupo de edad de 45 a 59 años, sector etario que engloba el 82,15% de todas las prescripciones de THS realizadas en nuestro país⁸, la mortalidad por este cáncer no sólo no ha aumentado, sino que ha disminuido y de forma más espectacular en los años de mayor uso de el THS (de 1995 a 2000).

Para crear aún mayor confusión, la publicación de los resultados del segundo grupo del WHI⁴, que incluía a mujeres histerectomizadas, tratadas sólo con estrógenos (sin gestágenos), informa de un RR de cáncer de mama de las usuarias de 0,77 (IC del 95%, 0,59-1,01), con un tiempo medio de seguimiento de 6,8 años. De esto se deduce que el riesgo potencial de cáncer de mama del THS estaría vinculado a la presencia del gestágeno y no al estrógeno, lo que nos obliga a replantar el problema y quizá obligue a las autoridades sanitarias a reconsiderar sus últimas recomendaciones, especialmente la que afirma: "El balance beneficio/riesgo del THS se considera desfavorable para la prevención de la osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo", ya que al menos en mujeres histerectomizadas esto no está justificado científicamente.

La enorme difusión que han tenido los resultados de estos estudios en relación con los riesgos, y especialmente con el cáncer de mama, contrasta con el hecho

de que no se mencionen los resultados de estos estudios sobre el THS y la prevención de fracturas, que, a mi juicio, son los que definitivamente aclaran con nivel de evidencia científica adecuada su papel en la prevención de la osteoporosis y de sus complicaciones, las fracturas. En el grupo de mujeres del WHI tratadas con estrógenos y progestágenos¹ se observó un RR de fractura de cadera de 0,66 (IC del 95%, 0,45-0,48), y en el grupo de mujeres histerectomizadas tratadas sólo con estrógenos⁴ el RR fue de 0,61 (IC del 95%, 0,41-0,91), protección incluso superior a la de otros antirreabsortivos, especialmente si se tiene en cuenta que las mujeres incluidas en este estudio eran mujeres posmenopáusicas sanas.

En conclusión, y para dar respuesta al título de este editorial, la evidencia científica actual deja patente que el THS continúa siendo una parte importante del arsenal terapéutico de la osteoporosis, ya que no sólo es útil para su prevención, sino que además lo es para la prevención de las fracturas. No obstante, al considerar la relación riesgo-beneficio, parece razonable emplearlo, de primera elección, en mujeres climatéricas que además obtengan un beneficio suplementario, como serían todas aquellas con síntomas climatéricos (sofocos, sequedad vaginal o síntomas con respuesta demostrada al tratamiento estrogénico). En las mujeres climatéricas asintomáticas y con alto riesgo de osteoporosis y/o de

fracturas, por el momento parece más favorable utilizar, de primera elección, otras moléculas antirreabsortivas, aunque esto no significa que esté contraindicado en estos casos, en los que, en mi opinión, en mujeres bien seleccionadas (mujeres con menopausia precoz asintomáticas o histerectomizadas), podría ser una excelente opción terapéutica.

Bibliografía

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288:321-33.
2. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419-27.
3. Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350:1047-59.
4. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugate equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
5. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2003;157:415-23.
6. Wenten M, Gilliland F, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight change and body mass with breast cancer risk in hispanic and non-hispanic white women. *Ann Epidemiol*. 2002;12:435-44.
7. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es>
8. Benet M, Carvajal A, García J, Álvarez A, Vega T. Tratamiento hormonal sustitutivo en España. Un estudio de utilización. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119:4-8.