

El tratamiento hormonal sustitutivo: el final de una era

P. Betancor

Facultad de Medicina. Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. España.

La menopausia es un fenómeno universal y fisiológico, pese a lo cual se acompaña con frecuencia de síntomas, especialmente de trastornos vasomotores, que en un porcentaje significativo de casos pueden llegar a ser tan intensos como para requerir tratamiento específico. Numerosos estudios, tanto observacionales como ensayos clínicos, han demostrado la utilidad de la administración de estrógenos en el control de los sofocos y de la sequedad vaginal que acompañan a la menopausia.

El fallo de la función ovárica que aparece alrededor de los 50 años y que lleva a la menopausia es un fenómeno único que no tiene una clara explicación biológica. Ciertamente es que con la edad disminuye la secreción de algunas hormonas y son más frecuentes determinados procesos patológicos con fracaso de glándulas como el tiroides o el páncreas, pero el fallo universal de la función ovárica, sin variaciones apreciables en la edad de presentación en los últimos siglos, debe de tener alguna ventaja evolutiva que con el reciente y espectacular incremento de la esperanza de vida se ha convertido, aparentemente, en un problema adaptativo. En la interpretación médica de este fenómeno ha prevalecido la concepción de una hipofunción glandular clásica y, en consecuencia, la sustitución hormonal parecía obvia.

Si a ello añadimos que el estado menopáusico fue acertadamente asociado con la osteoporosis por Albright y posteriormente, de forma no tan certera, a otros procesos, no sorprende que durante décadas hayamos utilizado el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) como intervención preventiva de varios padecimientos crónicos de la mujer posmenopáusica: enfermedades cardiovasculares, demencias, etc., así como para retrasar el envejecimiento, y muchas veces sin evidencias seguras de tal asociación.

Quizá sea la presunta asociación de la menopausia con las enfermedades cardiovasculares la que proporciona más enseñanzas. Aunque ya en 1966 Tracy¹ señaló que,

a diferencia de lo observado en el cáncer de mama —claramente relacionado con los estrógenos—, la menopausia no se acompaña de un cambio sustancial en la mortalidad por cardiopatía isquémica, observación confirmada en otros estudios^{2,3}, persistió el mito de que la menopausia representa un estado de riesgo cardiovascular elevado. Esta idea se reafirmó al comprobar los efectos favorables de los estrógenos sobre el perfil lipídico (descenso del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), la lipoproteína (a), el fibrinógeno, etc., así como por los resultados de varios estudios observacionales, transversales y prospectivos, que demostraban una reducción del orden del 50% del riesgo cardiovascular. El metaanálisis de Barrett, Connor y Bush⁴ en 1991 y especialmente el de Grad et al⁵ en 1992 dieron apoyo científico a la utilización del THS en la prevención de la cardiopatía isquémica. Grady et al⁵ calcularon que la reducción tan importante de la cardiopatía isquémica y, en menor medida, de la fractura de cadera obtenida con la utilización del tratamiento hormonal permitía un incremento de la esperanza de vida de 0,3-1 año, pese a la existencia de un aumento de la incidencia y mortalidad por cáncer de mama. Varias organizaciones científicas, como el American College of Physicians, el American College of Obstetrics and Gynecology y la American Heart Association, entre otras, recomendaron que todas las mujeres posmenopáusicas debían recibir tratamiento hormonal para prevenir la cardiopatía isquémica. Pese a la inexistencia de ensayos clínicos bien diseñados que confirmaran los beneficios, el tratamiento hormonal posmenopáusico pasó a ser un criterio para la evaluación de la calidad asistencial y su no recomendación una falta de ética⁶.

En 1998 se publica el estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)⁷, primer ensayo clínico de prevención secundaria, con estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona, en mujeres con cardiopatía isquémica documentada. Los resultados, que no demuestran ningún beneficio en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares con hormonas, desencadenan una enorme polémica que sobrepasa el ámbito científico. Las críticas al estudio fueron numerosas: las mujeres eran mayores (67 años de media), el seguimiento corto (4,1 años), el cumplimiento escaso (pero

Correspondencia: Dr. P. Betancor.
Facultad de Medicina. Hospital Universitario Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas.
España.
Correo electrónico: pbetancor@dcmq.ulpgc.es

Manuscrito recibido el 10-12-2004 y aceptado el 22-12-2004.

mucho mayor que el de los estudios observacionales), el tipo de estrógeno utilizado (el más frecuente en los estudios observacionales que encontraban beneficios), la combinación fija con medroxiprogesterona, etc. La prolongación hasta 6,8 años por la mayor parte de las pacientes no modificó los resultados (estudio HERS II)⁸. Otros varios estudios⁹⁻¹² de prevención secundaria que utilizan la misma combinación hormonal o bien estradiol oral o en parches refuerzan la consistencia de los resultados.

El estudio Women's Health Initiative (WHI)¹³ fue diseñado, entre otras cosas (dieta y suplemento de calcio), por los National Institutes of Health (NIH) para evaluar los posibles beneficios en prevención primaria del tratamiento hormonal posmenopáusico. Se aleatorizó al grupo formado por 16.608 mujeres con útero intacto a recibir un comprimido diario de estrógenos conjugados equinos (0,625 mg) con acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) o placebo. En julio de 2002 los NIH comunicaron la interrupción prematura del ensayo por aumento del cáncer de mama invasivo y porque el índice global de efectos adversos superaba a los beneficios. Se observó un mayor riesgo de enfermedad coronaria, independientemente de la edad, de cáncer de mama, de ictus y de trombosis venosa/tromboembolia, con una reducción significativa de la fractura de cadera y una discreta reducción del cáncer colorrectal. La mortalidad total fue similar en ambos grupos, pero el exceso global en el número de eventos fue de 19 por 10.000 mujeres/año. Aunque ningún riesgo fue excesivo, las discordancias principales con los estudios observacionales, al igual que en el estudio HERS, radican en la falta de protección de las enfermedades cardiovasculares, de la demencia y en el riesgo de cáncer de mama invasivo. La comunicación de los resultados, publicados en todos los medios de comunicación, fue un auténtico drama médico y de nuevo se reactivó la polémica con múltiples críticas al diseño del estudio, al tipo de hormonas utilizadas, al seguimiento, etc.

El WHI incluye otro grupo de 10.739 mujeres histerectomizadas¹⁴ a las que se aleatorizó a recibir estrógenos conjugados sin medroxiprogesterona frente a placebo. En marzo de 2004 los NIH deciden terminar prematuramente el estudio por aumento del riesgo de ictus y demencia y/o deterioro cognitivo leve, con beneficio en fracturas y con un exceso en el índice global de riesgo de todos los eventos monitorizados de 2 por 10.000 mujeres/año.

Finalmente, el Million Women Study¹⁵ ha demostrado un exceso de cáncer de mama con todos los tipos de estrógenos e independientemente de la vía de administración, riesgo que aumenta cuando se combina con cualquier progestágeno y que ya se manifiesta en menos de

4 años de tratamiento. En este estudio también la tibolona se asocia a un riesgo mayor de cáncer de mama.

Expuestas brevemente las pruebas actuales sobre los riesgos y beneficios del THS, ha llegado la hora definitiva de rendirnos a las evidencias: el THS como intervención preventiva de los procesos crónicos de la mujer ocasiona más daños que beneficios, limitados éstos a la reducción de fracturas, situación para la que existen medidas alternativas al menos tan eficaces y con menos efectos secundarios. No es la primera vez que ensayos clínicos bien realizados demuestran que no siempre se pueden trasladar los resultados de estudios observacionales, aunque tengan plausibilidad biológica como en este caso, a la práctica clínica. En adelante deberíamos ser más prudentes al indicar intervenciones farmacológicas preventivas sin evidencias claras. Al menos por el momento tenemos que despedir la administración preventiva del THS. Suerte y adiós.

Bibliografía

1. Tracy RE. Sex differences in coronary disease: two opposing views. *J Chron Dis.* 1966;19:1245-51.
2. Kalim MF, Zumoff B. Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids.* 1990;55:330-52.
3. Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet.* 1998;351:1425-7.
4. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1991;265:1861-7.
5. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1992;117:1016-37.
6. Barrett-Connor E. An epidemiological look at hormones and heart disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4031-42.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research group. *JAMA.* 1998;280:605-13.
8. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288:49-57.
9. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG.* 2002;109:1056-62.
10. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:522-9.
11. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2432-40.
12. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2002;360:2001-28.
13. Rossouw JE, Anderson GI, Prentice RI, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
14. Anderson GI, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-12.
15. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362:419-27.