



EDITORIAL semFYC

¿Debemos cambiar de actitud sobre el tratamiento hormonal en la mujer posmenopáusica?

Should we change our attitude on postmenopausal hormone replacement therapy?

Possiblemente una de las consecuencias más elocuentes de la aplicación de los principios propuestos por la medicina basada en pruebas es el empleo del tratamiento hormonal (TH) en la mujer menopáusica. Éste es un claro ejemplo de cómo los resultados provenientes de la mejor información disponible, la que proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados sobre resultados importantes para los pacientes, pueden, en ocasiones, contradecir y corregir las conclusiones sobre los potenciales efectos beneficiosos de un fármaco; extraídas a partir de interpretaciones fisiopatológicas, de estudios observacionales¹ y de ensayos clínicos con variables de resultado intermedias². Estos estudios con un importante sesgo de selección arrojaron una información precisa pero sesgada a partir de la que se alentó a las mujeres a utilizar este tratamiento. Algunas de ellas pagaron un alto precio por este error.

En el año 2002 el ensayo clínico Women Health Initiative (WHI)³ mostró que el TH no sólo no protegía frente a complicaciones cardiovasculares, sino que también las aumentaba, y que su acción beneficiosa en la prevención de fracturas óseas no se justificaba frente a sus riesgos. En concreto, los resultados del ensayo que comparaba el TH combinado (estrógenos y progestágenos) con placebo mostraron que al tratar a 10.000 mujeres durante un año, se producirían por causa de la medicación 7 complicaciones cardiovasculares, 8 ictus, 8 embolias pulmonares y 8 cánceres de mama adicionales, al tiempo que se evitarían 6 cánceres de colon y 5 fracturas de cadera. Debido a este desfavorable balance entre los beneficios y los riesgos, este ensayo se interrumpió prematuramente. A partir de entonces los clínicos nos mantuvimos expectantes a la espera de los resultados de la rama de estrógenos. Este estudio que comparó estrógenos solos con placebo en mujeres hysterectomizadas se interrumpió tras 7 años de tratamiento por aumento en la incidencia de ictus sin evidenciarse aumento en la incidencia de cáncer de mama⁴. En el caso de este

ensayo, al tratar a 10.000 mujeres por año, se producirían 12 ictus adicionales y se evitarían 6 fracturas de cadera. Desde entonces, el papel del TH se ha relegado fundamentalmente al tratamiento de la mujer sintomática durante el mínimo tiempo necesario y a la dosis mínima eficaz. Parecía que por fin había un consenso generalizado para utilizarlo en esta situación, en la que los beneficios podían superar a los posibles riesgos.

En junio del año 2008 la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)⁵ emitieron un comunicado conjunto en el que se vuelve a promocionar el TH con unos planteamientos, en nuestra opinión, discutibles.

Estamos de acuerdo con los primeros puntos de este comunicado en los que se afirma que “el TH continúa siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores y urogenitales consecuencia de la deficiencia de estrógenos” y que “es efectivo en la prevención de la pérdida ósea asociada a la menopausia al disminuir la incidencia de todas las fracturas osteoporóticas, incluidas la fractura vertebral y de cadera”. Sin embargo, la afirmación de que, en el caso de la prevención de las fracturas, “estos beneficios se atribuyen incluso a las mujeres con bajo riesgo de sufrir fracturas” no puede confirmarse basándose en los datos disponibles. Además, no es comprensible que mujeres con bajo riesgo de fractura reciban un tratamiento para prevenir un episodio que, de acontecer, sucederá dentro de muchos años. Estas mujeres, habitualmente entre los 50 y los 60 años, realizarán un tratamiento en principio de por vida, ya que, como se ha demostrado, deja de ser efectivo cuando se interrumpe⁶. Seguramente estaremos todos de acuerdo en que el tratamiento a largo plazo con TH supone un riesgo inasumible para este grupo de mujeres en particular y para todas en general.

Lo que más sorprende del comunicado de la SEGO-AEEM es la afirmación de que “el TH tiene un efecto cardiovascular y

metabólico favorable si es administrado hasta los 60 años en mujeres sin patología previa". Esta conclusión se basa en un análisis de subgrupos a posteriori del propio estudio WHI⁷ del que no se pueden concluir certezas, sino tan sólo hipótesis más o menos indicativas. Se conocen las limitaciones de los análisis de subgrupos en general⁸ y hay claros ejemplos de su inadecuada utilización, como en el caso de la preosteoporosis (osteopenia)⁹. En concreto, en el caso de la mujer posmenopáusica, un análisis de subgrupos del estudio original Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) detectó un potencial efecto protector del raloxifeno en las mujeres con un riesgo cardiovascular elevado (riesgo relativo de 0,60; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,38 a 0,95)¹⁰. Algo más tarde, los resultados del estudio Raloxifene Use in The Heart (RUTH), diseñado para evaluar esta hipótesis, no la confirmaron y, más aún, obligaron a interrumpir prematuramente el estudio por un aumento del riesgo de ictus y de tromboembolias en el grupo que estaba recibiendo raloxifeno¹¹.

En el reanálisis del estudio WHI en el que se apoya el comunicado, se evalúan los resultados por grupos de edad (entre 50 y 60 años, entre 60 y 69 años y más de 70 años) sobre la incidencia de episodios cardiovasculares. En este reanálisis se observó un aumento en el límite de la significación estadística de los episodios coronarios, tanto globalmente (HR [hazard ratio 'cociente de riesgos instantáneos'] de 1,26; IC del 95%: 1,00 a 1,59) como en mujeres con TH combinado (HR de 1,48; IC del 95%: 1,04 a 2,11), en mujeres mayores de 70 años. En el grupo de mujeres entre 60 y 69 años se observó un incremento del número de ictus, tanto globalmente (HR de 1,50; IC del 95%: 1,17 a 1,92) como en mujeres con tratamiento estrogénico aislado (HR de 1,62; IC del 95%: 1,15 a 2,27). En el caso de las mujeres entre 50 y 60 años a las que se refiere el comunicado⁵, se aprecia una disminución de la mortalidad total en el análisis global del estudio (HR de 0,70; IC del 95%: 0,51 a 0,96), sin encontrarse efecto significativo en la rama de TH combinado (HR de 0,69; IC del 95%: 0,44 a 1,07) ni en la rama con tratamiento sólo con estrógenos (HR de 0,63; IC del 95%: 0,36 a 1,09).

La hipótesis que indican los autores del citado artículo⁷ es que el TH protegería frente a los episodios cardiovasculares a las mujeres que por su edad no tienen todavía establecida la placa de ateroma, la que al consolidarse podría ejercer por mecanismos inflamatorios un papel precipitante de complicaciones cardiovasculares. Esta teoría bautizada como "*timing hipótesis*" es atractiva intelectualmente, pero se debe confirmar mediante ensayos clínicos diseñados específicamente con este fin (los que firmamos este artículo no conocemos ninguna molécula que proteja a personas de bajo riesgo y que agrave a las de alto riesgo, todo lo contrario). En los últimos meses 2 prestigiosas investigadoras del campo de la salud de la mujer, las doctoras Grady y Barrett-Connor¹², han realizado en una interesante editorial una réplica al posicionamiento de la North American Menopause Society (NAMS) sobre el TH, que llega a idénticas conclusiones que las defendidas en el comunicado de la SEGO-AEEM. Las autoras señalan que esta teoría del "*timing hipótesis*" resulta poco convincente, pues en el estudio del que proviene se evalúan hasta 137 comparaciones con hallazgos que podrían deberse al mero azar (p. ej., si evaluáramos 200 factores, 10 resultados se deberían al azar).

Resulta, pues, sorprendente este comunicado en una cuestión tan sensible como es indicar tratamientos a mujeres sanas cuando los ensayos clínicos de calidad apuntan en otra dirección. Sirvan como ejemplo los resultados del estudio Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM)¹³, con un diseño inicial de 10 años y que se interrumpió al año, tras la publicación de los resultados del estudio WHI. En este estudio realizado en mujeres más jóvenes que las del estudio WHI (entre 50 y 69 años), se apreció en tan sólo un año de estudio un incremento de las complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas.

Otro aspecto destacable del documento es el hecho de que se minimiza el aumento del riesgo cardiovascular en las mujeres en las que se reconoce este riesgo, al apuntar que "*puede incrementar de forma transitoria y leve fenómenos tromboembólicos y cardiovasculares*". Los contenidos referidos en el documento sobre el cáncer de mama son igualmente controvertidos. Se sostiene que "*las pruebas científicas indican que no hay un incremento de riesgo de cáncer de mama en mujeres usuarias de TH estrogénico a largo plazo; en TH combinado con medroxiprogesterona hay un discreto riesgo de cáncer de mama a partir del quinto año de uso, inferior al 0,1% al año*". Sacar esas conclusiones porque en la rama del tratamiento estrogénico, prematuramente interrumpida, no se detecta incremento del cáncer de mama nos parece aventurado y claramente contrario a lo que apuntan otros estudios. Es cierto que el mayor riesgo de cáncer de mama proviene de la asociación de estrógenos y de progestágenos, pero el tratamiento con estrógenos, en menor medida, también incrementa el riesgo: el número de mujeres que es necesario tratar para producir un cáncer de mama es de 1.100 con estrógenos solos y de 641 con el TH combinado¹⁴. Todo esto está claramente reflejado en el comunicado de la Agencia Española del Medicamento¹⁵ publicado en el 2008 y que es mucho más prudente que el emitido por la SEGO-AEEM.

Con los estudios científicos se trata de conocer el mundo y no de que nos obedezca. Sirva como ejemplo de promoción no justificable del TH las indicaciones imprecisas y confusas con las que concluye el documento: "*el TH tiene beneficios sobre el tejido conectivo, la piel, las articulaciones y los discos intervertebrales*". ¿Qué significa esta afirmación? ¿Significa esto que está indicada en las conectivopatías? ¿Cuáles serían, pues, las indicaciones para las que se justificaría su uso en la enfermedad articular? ¿Es adecuado mejorar los discos intervertebrales de mujeres asintomáticas? ¿Conseguiremos con el TH prevenir o evitar lumbalgias, hernias de discos o espondiloartrosis?

Cuando se dice que el TH mejora aspectos como la salud mental, emocional, cognitiva y sexual, ¿qué se quiere decir con esto? ¿Se trataría de nuevo de proponer una "*timing hipótesis*" que explique la mejora de la función cognitiva en mujeres de 50 años, mientras que en mujeres mayores de 65 años se produce un incremento del riesgo de demencia^{16,17}? Coincidimos con las doctoras Grady y Barret-Connor en que este tipo de documentos arrojan unas indicaciones del tratamiento no demasiado claras que se pierden en la ambigüedad, se minimizan los riesgos y se proponen beneficios intangibles.

El TH vuelve a la carga¹⁸. Como si del mito de Sísifo se tratara, hay una vuelta a donde lo dejamos en el año 2002 y

otra vez nos encontramos en el deber de empujar la onerosa piedra hasta la cima y sortear los obstáculos de la medicalización de los procesos fisiológicos y de la promoción injustificada de fármacos para finalmente volver a situar al TH en su lugar. Los miembros del grupo de la mujer del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) nos mostramos en desacuerdo con las conclusiones expresadas en su comunicado del 15 de junio del 2008. Nos parece que de nuevo no se han seguido los principios anteriormente comentados sobre la evaluación de los resultados de la investigación. Pensamos que nuevamente se pretende medicalizar un proceso fisiológico y que comunicados como éste no ayudan a plantear racionalmente la utilidad de un tratamiento que como tantos arroja luces y sombras. La pregunta lícita por realizar, sobre el porqué de este documento sería: ¿este comunicado sobre la TH que antepone los resultados de un análisis de subgrupos a las evidencias sólidas suministradas por los resultados del estudio WHI, Why (por qué)?

Agradecimientos a Rafael Rotaeché por sus sugerencias en la redacción del artículo.

Bibliografía

1. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1992;117: 1016–37.
2. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, Wood PD, Wasilaukas C, Sherwin R, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Circulation.* 1998;97: 979–86.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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.
4. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701–12.
5. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Comunicado AEEM-SEGO sobre terapia hormonal [consultado 19/1/2009]. Disponible en: http://www.acienginecologia.com/site_media/comunicado-sego-aeem-08.pdf
6. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott 3rd TA, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: Effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause.* 2003;10:412–9.
7. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297:1465–77.
8. Alonso Coello P, López García-Franco A, López-Yarto Elejabeitia M. De pesca con el raloxifeno [carta al Director]. SEMERGEN. 2005;31:289–92.
9. Alonso Coello P, López García-Franco A, Guyatt G, Moynihan R. Drugs for pre-osteoporosis: Prevention or disease mongering?. *BMJ.* 2008;336:126–9.
10. Barrett-Connor E, Grady D, Sasheygi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, et al. MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) *JAMA.* 2002;287:847–57.
11. Barret-Connor E, Mosca L, Collin P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125–37.
12. Grady D, Barret-Connor E. Postmenopausal therapy. Symptom should be treatment with lowest effective dose of hormone therapy for the shortest time possible. *BMJ.* 2007;334: 861–861.
13. Vicker MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith S, et al. Main morbidities recorded in the Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): A randomized controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ.* 2007;335:239–50.
14. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA.* 2000;283:485–91. 107.
15. Nota informativa 2008/16 [consultado 19/1/2009]. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2008-16.pdf.
16. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA.* 2004;291:2947–58.
17. Shumaker SA, Legault C, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative memory study: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:2651–62.
18. Alonso P, López A. La terapia hormonal vuelve a la carga. *El País (Suplemento Salud).* 13 diciembre 2008.

Alberto López García-Franco*, Pablo Alonso Coello, Isabel del Cura González, Julia Ojuel Solsona, Lorenzo Arribas Mir, Mercè Fuentes Pujol, Emilia Bailón Muñoz, Blanca Gutierrez Teira, María José Iglesias Piñeiro, Jacinta Landa Goñi y Grupo de la Mujer del PAPS

Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), Barcelona, España

*Autor para correspondencia
Correo electrónico: alopezgfp@telefonica.net
(A. López García-Franco)