

### 586 Réplica

*Señor director:*

Agradecemos la oportunidad que nos brinda de responder a los comentarios del Prof. Acién a quien agradecemos también el interés por nuestro artículo<sup>1</sup>. Ante todo deseamos que quede bien claro que el objetivo de nuestro artículo era presentar de forma concisa el estado actual de la terapéutica hormonal sustitutiva (THS) según los informes y estudios recientes que, por primera vez de forma prospectiva y objetiva, presentan evidencias acerca de los potenciales efectos preventivos y riesgos a largo plazo. Nos referimos, por tanto, a estudios aleatorios y bien controlados por equipos multidisciplinarios y comités de seguimiento que nada tienen que ver con la experiencia clínica diaria de destacados ginecólogos como el Prof. Acién. No se trata simplemente "de alguna publicación de los americanos" sino de varios estudios (el mencionado Women's Health Initiative, y otros como The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study [HERS I y II], Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial, Women's Estrogen for Stroke Trial [WEST], y Papworth Hormone Replacement Therapy Atherosclerosis Study) que están adecuadamente referenciados en la bibliografía reciente<sup>2-12</sup>. La publicación de estos resultados ha ido acompañada de editoriales en prestigiosas revistas médicas con títulos tan significativos como "THS para la prevención: más evidencia, más pesimismo"<sup>13</sup>, "La THS pierde el favor de los expertos"<sup>14</sup>, "Fracaso de la terapéutica estropogestagénica como medida preventiva"<sup>15</sup>, "THS y calidad de vida: ningún motivo de celebración"<sup>16</sup>, o "THS en la posmenopausia: ¿cómo pudimos estar tan equivocados?"<sup>17</sup>. Esto no es más que el reflejo del interés e impacto que han tenido aquellos estudios en la comunidad científicomédica.

El riesgo relativo para cáncer de mama en las mujeres tratadas del estudio WHI<sup>2</sup> fue efectivamente de 1,26, pero tengase en cuenta que dicho estudio se interrumpió a los 5,2 años de seguimiento debido al incremento significativo de riesgo global observado. En estudios de  $\geq 10$  años de seguimiento el riesgo relativo es hasta de 2,43 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,79-3,30)<sup>18</sup> y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en la guía sobre

menopausia que distribuye a las pacientes indicaba ya en 1996 que el riesgo de cáncer de mama es un 50% más alto en las mujeres que tomaron THS durante al menos 5 años<sup>19</sup>. Estos incrementos de riesgo para un cáncer de elevada prevalencia implican un importante número de casos en términos absolutos. Es cierto que diferentes estudios han señalado que los cánceres de mama diagnosticados en pacientes que toman THS presentan unas características clínicas e histopatológicas más favorables y ello implicaría así una menor tasa de mortalidad por cáncer en dichas mujeres. Sin embargo, en la mayoría de estos estudios el período de seguimiento ha sido inferior a 10 años. En el importante y conocido estudio de las enfermeras americanas que incluye a 1.121.700 mujeres reclutadas en 1976 y tras un período de seguimiento de 18 años se concluye que existe un incremento de mortalidad por cáncer de mama en las mujeres que habían tomado THS durante  $\geq 5$  años (RR: 1,45; IC del 95%: 1,01-2,09)<sup>20</sup>. Por otra parte, hay estudios que indican que la THS tiene un efecto adverso sobre los índices pronósticos histopatológicos del cáncer de mama<sup>21-23</sup>.

Se hace difícil equiparar la menopausia con la extirpación del tiroides o de cualquier otra glándula endocrina. Ello supondría aceptar que todas las mujeres menopáusicas están enfermas y afectas de una endocrinopatía. La menopausia es un fenómeno biológico *natural* que se produce en *todas* las mujeres, mujeres que están *sanas* para vivir hasta muchos años después del cese de su función reproductiva. El que la mujer se sienta enferma en alguna fase de esta etapa de su vida no depende sólo de la disminución de estrógenos endógenos, sino que depende también en gran medida de los factores socioculturales y psicológicos dentro del proceso vital inevitable del envejecimiento. Por tanto, aun cuando la idea no carece de atractivo dadas las acciones fisiológicas de los estrógenos (incluidos los efectos sobre los marcadores subrogados de riesgo cardiovascular que menciona el Prof. Acién), no puede considerarse que estas hormonas sean el elixir de la juventud en la mujer y por ello estimularla al empleo de THS de por vida. De hecho, estudios prospectivos de 19 años de seguimiento demuestran que los valores de estrógenos endógenos no actúan como factores de ries-

go para la coronariopatía y que carecen de papel protector frente a la mortalidad cardiovascular en la mujer posmenopáusica<sup>24</sup>. En otras palabras, no existe evidencia de que el riesgo de infarto de miocardio en las mujeres se incremente tras la menopausia más allá de lo correspondiente al incremento por la edad, riesgo que se inicia mucho antes del cese de la función reproductiva<sup>25</sup>. Algo similar ocurre con el hueso: los estrógenos contribuyen a mantener la masa ósea pero no hay evidencia definitiva de estudios aleatorios de que reduzcan el riesgo de fractura. De hecho, el efecto de la menopausia sobre el hueso es aparente fundamentalmente en los primeros 5 años tras el cese de la función ovárica y supone la pérdida de aproximadamente sólo el 11% de masa ósea. Y es que tanto la osteoporosis como la enfermedad ateroesclerótica se manifiestan clínicamente tras 15 años o más después de la menopausia, sus factores de riesgo son múltiples, y las medidas encaminadas a prevenir ambos procesos deberían iniciarse idealmente muchos años antes del cese de la función gonadal.

Por último, hay que insistir en que prescribir con fines meramente preventivos, sin indicación clínica, es algo que debería estar firmemente apoyado en una clara evidencia del beneficio. Hoy por hoy, dicha evidencia no sólo no existe para la THS sino que los riesgos

(accidente coronario, ictus, tromboembolia pulmonar, cáncer de mama, patología biliar, mortalidad por cáncer de ovario) superan a los potenciales beneficios (disminución del riesgo de cáncer de colon y posible, pero no probada, reducción del riesgo de fractura)<sup>2-12</sup>.

En nuestro artículo<sup>1</sup> y en las líneas precedentes presentadas en esta misma revista hemos intentado exponer muy brevemente las últimas publicaciones importantes sobre el tratamiento de la menopausia y nuestra opinión a la luz de sus resultados. El Prof. Acién, con su gran experiencia clínica en el tema, duda de los resultados obtenidos en estos estudios y nos parece muy bien que manifieste sus dudas. Siempre hemos mantenido que la medicina sólo puede progresar si se analiza con espíritu crítico y se duda hasta de lo que parece evidente.

**J. Balasch**

**J. González Merlo\***

*Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia  
y Neonatología.*

*Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdicas  
August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Facultad de  
Medicina. Universidad de Barcelona. España.*

\*Profesor emérito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Balasch J, González-Merlo J. Terapéutica hormonal sustitutiva, ¿la esperanza perdida? *Prog Obstet Ginecol* 2002;45:229-31.
2. 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.
3. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
4. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001;345:34-40, 346:65.
5. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *Hearth and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II)*. *JAMA* 2002;288:49-57.
6. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II)*. *JAMA* 2002;288:58-66.
7. Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002;137:273-84.
8. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:680-90.
9. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *Scientific review*. *JAMA* 2002;288:872-81.
10. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal

- women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002;287:591-7.
11. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, Van Dyck CH, Sano M, Doody R, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1007-15.
  12. Women's Health and Menopause. A comprehensive Approach. International Position Paper. National Heart, Lung, and Blood Institute Office of Research on Women's Health, National Institutes of Health, 2002.
  13. Petitti DB. Hormone replacement therapy for prevention: more evidence, more pessimism. *JAMA* 2002;288:99-101.
  14. Vastag B. Hormone replacement therapy falls out of favor with expert committee. *JAMA* 2002;287:1923-4.
  15. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progesting therapy for prevention. *JAMA* 2002;288:366-8.
  16. Rexrode KM, Manson JA. Postmenopausal hormone therapy and quality of life. No cause for celebration. *JAMA* 2002; 287:641-2.
  17. Laine C. Postmenopausal hormone replacement therapy: how could we have been so wrong? *Ann Intern Med* 2001;137:290.
  18. Magnusson C, Persson I, Adami HO. More about effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1183-4.
  19. American Society for Reproductive Medicine. Menopause. A guide for patients. Birmingham: ASRM, 1936.
  20. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ. The use of estrogen and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
  21. LeBlanc ES, Viscoli CM, Henrich JB. Postmenopausal estrogen replacement therapy is associated with adverse breast cancer prognostic indices. *J Womens Health Gen Based Med* 1999;8:815-23.
  22. Stallard S, Litherland JC, Cordiner CM, Dobson HM, George WD, Mallon EA, et al. Effect of hormone replacement therapy on the pathological stage of breast cancer: population based, cross sectional study. *Br Med J* 2000;320:348-9.
  23. Fábregas R, Dexeu S. Factores pronósticos en el cáncer de mama de mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo: estudio caso-control. Reunión Anual de la Sociedad Española de Senología, 2000.
  24. Barret-Connor E, Goodman-Gruen D. Prospective study of endogenous sex hormones and fatal cardiovascular disease in postmenopausal women. *BMJ* 1995;311:1193-6.
  25. Barret-Connor E. Heart disease in women. *Fertil Steril* 1994; 62:S127-32.