

# PERTINENCIA DEL TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO: UNA REFLEXIÓN CRÍTICA

Los dos títulos de las editoriales acompañantes coinciden en enfatizar la necesidad de analizar el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) desde la perspectiva de los modernos conceptos de medicina basada en la evidencia (MBE), lo que debe llevar a rechazar los «mitos» y a apoyar las «realidades». Siguiendo sus preceptos, y en ello voy a fundamentar mi argumentación, la MBE es ... el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible en la toma de decisiones sobre la atención a cada paciente<sup>1</sup>. La mejor evidencia disponible no es, sin embargo, siempre la de nivel máximo, aunque sea ésa la situación deseable. La reflexión sobre este matiz debe llevarnos a una conclusión importante: no debe rechazarse la validez de estudios que no cumplan los requisitos óptimos en cuanto a su diseño y ejecución, si es que no hay otros mejores disponibles. Dicho de otra forma, más general si se quiere, la ausencia de estudios de máximo nivel sobre una determinada cuestión no debe llevar a concluir que toda la información disponible sobre ella es inválida. De otra forma nos encontraríamos con que tendríamos que anular muchas intervenciones diagnósticas o terapéuticas, pues son aún pocas las actuaciones médicas fundamentadas en niveles máximos de evidencia. Privaríamos, por tanto, a nuestros pacientes de muchos de los beneficios de la medicina moderna.

Dada su relevancia en aspectos tan distintos de la salud femenina, el THS personifica como pocas otras opciones la importancia de lo dicho. Por otro lado, su uso por una considerable masa de población, hace que la cuestión una a su interés conceptual una gran trascendencia.

## REALIDADES DIÁFANAS DEL TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

Como ambas editoriales sostienen, quedan pocas dudas acerca de la eficacia del THS sobre la clínica ligada al climaterio femenino, y en particular sobre las crisis vasomotoras, los populares sofocos. Una revisión sistemática reciente, que incluye sólo artículos con selección aleatoria de las pacientes y controlados con placebo en condiciones de doble ciego, así lo certifica<sup>2</sup>. También la vaginitis atrófica y la calidad del sueño entrarían en esta categoría, existiendo menos evidencia para manifestaciones como las disfunciones sexuales, las alteraciones psicológicas, u otras. Algunos argumentan, como indican Villar et al, que hay otras alternativas como fitoestrógenos, clonidina, etc., pero ni son tan completas, ni las evidencias sobre su eficacia son hoy comparables a las disponibles para el THS.

## REALIDADES COMPLEJAS DEL TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

Más polémica despierta lo que podríamos englobar como efectos a largo plazo del THS. Las he llamado realidades complejas porque obligan a matizar. Aquí nos encontramos fundamentalmente con dos acciones beneficiosas, frente a osteoporosis y enfermedad cardiovascular, o más propiamente, enfermedad cardíaca coronaria

(ECC), pues como indica Dueñas, nunca ha habido evidencia de protección frente al ictus. Junto a ellas, hay efectos perjudiciales, en los campos del cáncer endocrino-dependiente (endometrio y mama) y de la trombosis venosa profunda, ambos perfectamente definidos por Dueñas.

La protección a largo plazo en osteoporosis y ECC sí merece algunos comentarios, pues la población diana es heterogénea, lo que obliga a distinguir principalmente entre protección primaria y secundaria.

## OSTEOPOROSIS

La primera cuestión a considerar es que encontramos fármacos alternativos al THS que, en estudios con niveles máximos de evidencia, han demostrado no sólo protección frente a la reducción de la masa ósea, sino también frente a la fractura. Como bien indican las editoriales acompañantes, el objetivo de la prevención y el tratamiento en osteoporosis no es otro que evitar fracturas. El THS, por lo tanto, quedaría más bien en una situación subordinada, pues hoy no se dispone de estudios antifractura de calidad comparable a la de esos fármacos alternativos. He utilizado intencionalmente un «más bien» que modula la radicalidad de la afirmación, pues como se indica por Villar et al, hay ya estudios con máximo nivel de evidencia que sí encuentran protección antifractura<sup>3,4</sup> además de los citados por Villar et al, pero por unas u otras razones, no son comparables en cuanto a sus características de calidad con los de bifosfonatos o raloxifeno. Por tanto, no podemos confirmar que el THS no proteja de las fracturas, pero el lector avisado apuntaría aquí que mientras no tengamos estudios claros, y sí para otras alternativas, no se sostendría la utilización prioritaria del THS. Y llevaría razón.

Sin embargo, de nuevo, debemos huir de generalizar las posibles medidas de lucha contra la osteoporosis pues, como se dijo antes, hay que distinguir la prevención primaria de la secundaria. Cuando nos encontramos con una paciente similar a las que han integrado las cohortes de los ensayos con bifosfonatos o raloxifeno, es decir, osteoporosis establecida, con o sin fractura previa, no hay duda de que debe utilizarse uno de los fármacos que han demostrado eficacia antifracturaria.

La situación cambia cuando nos enfrentamos a la prevención primaria, situación casi universal en las mujeres con menopausia reciente. Independientemente de las múltiples reflexiones existentes sobre cuáles deben ser las indicaciones para intervenir al respecto en estas mujeres (perdedoras rápidas, osteopenia más o menos marcada, menopausia quirúrgica, etc.), no puede olvidarse que el problema aquí no es la fractura, sino la pérdida de masa ósea. Por tanto, el parámetro de eficacia debe ser la protección frente a esa pérdida, y el THS, al igual que los fármacos antes aludidos, ha demostrado tenerla. Además, en el caso del THS, no sólo se trata de esa eficacia bien contrastada, sino que hay múltiples argumentos biológicos que apoyan su uso. No es ahora el momento de detallarlos, pero conceptualmente, para comenzar, sabemos que el hipoestrogenismo es el factor desencadenante de la osteoporosis postmenopáusica y, por tanto, parece lógico que sea su reposición la opción más coherente.

Junto a ello, hay ya datos suficientes para ligar la fisiopatología de la pérdida ósea en la postmenopausia al hipoestrogenismo, incluyendo en ello al sistema RANK/RANKL, a través del aumento en los niveles de osteoprotegerina y de RANK, así como otras acciones concomitantes<sup>5</sup>. Así se reconoce en recientes algoritmos propuestos para uso del THS, donde la prevención de la osteoporosis sigue siendo un argumento para iniciarla<sup>6</sup>.

## ENFERMEDAD CARDÍACA CORONARIA

Los matices que tiene esta cuestión difieren de la osteoporosis, pues aquí no se trata ya sólo de ausencia de evidencia, sino que hay un estudio, el HERS<sup>7</sup> que en prevención secundaria contradujo a estudios con diseño de menos categoría, donde se encontraba efecto protector para el THS. Todavía más, el HERS no sólo no pudo reproducir esa protección, sino que incluso encontró peores resultados en el primer año de uso, lo que se ha dado en llamar la hipótesis del daño inicial (*early harm*).

Aunque el HERS ha sido muy criticado por una serie de incorrecciones en su desarrollo, que hicieron disminuir la calidad de su diseño<sup>8</sup>, no cabe duda que es la mejor evidencia de que disponemos y, por tanto, hoy por hoy nos merece la máxima consideración. De hecho, un anuncio de la propia *American Heart Association* confirmó recientemente que el THS no debe ser prescrito como prevención secundaria de ECC y así se recoge en los algoritmos de decisión propuestos en la actualidad<sup>6</sup>. Ahora bien, ¿nos permiten esos datos concluir radicalmente que la ECC no debe entrar como posible beneficiaria del THS?

Probablemente, uno de los análisis recientes más lúcidos al respecto concluye de nuevo sobre la necesidad de distinguir entre prevención primaria y secundaria<sup>9</sup>. El estudio HERS, se viene a decir, sólo indica que en mujeres de edad media alrededor de 70 años, y con antecedentes de ECC, no debe utilizarse el THS para prevenir recidivas. Pero, añaden los autores con agudeza, ¿alguien hasta ahora había defendido cosa igual? Es bien sabido que las estatinas, hipotensores, y el resto de integrantes de la batería usual de fármacos empleados en el acercamiento a estos problemas deben constituir las herramientas terapéuticas de elección. Distinto asunto es la prevención primaria, y en mujeres más jóvenes, donde la pared vascular coronaria se encuentra suficientemente sana como para no haber padecido un episodio oclusivo, y donde la mejor evidencia disponible hasta ahora, los múltiples estudios de cohorte y caso-control, apoyados en innumerables estudios biológicos sobre lípidos, pared vascular, etc. sugiere un efecto protector<sup>10</sup>. No son los de mayor calidad posible, pero sí los mejores que tenemos.

## CONCLUSIÓN

No cabe duda que el THS no sólo tiene beneficios, y que por tanto no es para todas las mujeres. Pero tampoco esto significa que deba ser visto con una visión derrotista. Como señala Dueñas, los problemas de cumplimiento tienen su origen, en gran medida, en la mala indicación o en el uso de pautas inadecuadas. Por lo tanto, probablemente no todas las mujeres a las que se prescribe tratamiento constituyen candidatas adecuadas. En este tema, probablemente ni son todas las que están, ni tampoco están todas las que son. En otras palabras, son mayoría las mujeres de nuestro entorno que no tienen acceso a la atención ginecológica regular y, por tanto, son muchas más las que pudiendo beneficiarse del THS no pueden acceder a él que las que reciben la prescripción inadecuadamente. Debemos trabajar en mejorar ambos aspectos.

A. CANO SÁNCHEZ

*Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAm, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
2. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric* 2001;14:58-74.
3. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
4. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women-results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36:181.
5. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000;106:1203.
6. Manson JE, Martin KA. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001;345:34-40.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
8. Blumenthal RS, Zacur HA, Reis SE, Post WS. Beyond the null hypothesis-Do the HERS results disprove the estrogen/coronary heart disease hypothesis? *Am J Cardiol* 2000;85:1015-7.
9. Mendelsohn ME, Karas RH. The time has come to stop letting the HERS tale wag the dogma. *Circulation* 2001;104:2256-9.
10. Cano A, Van Baal WM. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001;40:17-38.