

## Terapia hormonal sustitutiva. Estado actual de la cuestión

A.T. Viana Tejedor

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Los trastornos de la menopausia pueden ser evitados y combatidos administrando terapia de reemplazo hormonal, que tradicionalmente se ha considerado beneficiosa para la prevención de la osteoporosis y de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, recientes estudios, como el estudio WHI, han puesto en duda los beneficios de la terapia de reemplazo hormonal, llegando a considerarla perjudicial a corto y medio plazo por ser un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, enfermedad tromboembólica venosa y cáncer de mama. Tras realizar una extensa revisión bibliográfica este trabajo pretende evaluar los riesgos y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva aplicada a mujeres posmenopáusicas, así como dar una serie de recomendaciones sobre el uso de estrógenos y gestágenos en terapia de reemplazo hormonal.

*Palabras clave:* enfermedades cardiovasculares, terapia de reemplazo hormonal (TRH), posmenopausia.

Menopause disorders may be avoided and fought against by administering hormone replacement therapy, which has classically been considered beneficial for the prevention of osteoporosis and cardiovascular diseases. However, recent studies, such as the WHI study, have questioned the benefits of hormone replacement therapy, even considering it harmful in the short and middle term, as it is a risk factor for cardiovascular disease, cerebrovascular accident, venous thromboembolic disease and breast cancer. After performing an extensive bibliographic review, this study aims to assess the risks and benefits of hormone replacement therapy applied to post-menopausal women as well as give a series of recommendations on estrogen and gestagen use in hormone replacement therapy.

*Key words:* cardiovascular diseases, hormone replacement therapy (HRT), post-menopause.

### INTRODUCCIÓN

Recientes estudios han puesto en duda el efecto protector de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) frente a los eventos cardiovasculares, llegando a concluir muchos de ellos que esta terapia, en oposición a lo que tradicionalmente se había pensado, es un factor de riesgo no sólo para enfermedad cardiovascular, sino también para el cáncer de mama, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad tromboembólica venosa.

Con el fin de analizar el estado actual de este tema hemos realizado una extensa revisión bibliográfica sobre los últimos ensayos clínicos realizados, y en base a sus conclusiones, esbozar una serie de recomendaciones sobre THR para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Correspondencia: A.T. Viana Tejedor.  
Avda. Castilla, 12, 6.º C.  
19002 Guadalajara.

### RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

El estudio clínico PEPI (*Post-menopausal Estrogen Progestin Intervention Trial*) fue diseñado para investigar el efecto de la intervención con estrógenos y progestágenos en el riesgo cardiovascular en mujeres sanas tras la menopausia<sup>1</sup>. La hipótesis del estudio fue que la administración de estrógenos disminuye el riesgo de coronariopatía porque tiene un efecto favorable en los factores de riesgo<sup>2</sup>.

Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir uno de los siguientes tratamientos:

- 1) Una dosis de 0,625 mg diarios de estrógeno equino conjugado.
- 2) La misma dosis de estrógenos combinada con acetato de medroxiprogesterona administradas de manera cíclica.
- 3) Las mismas dosis de estrógenos y acetato de medroxiprogesterona administrados de manera continua.
- 4) La misma dosis de estrógenos combinados con progesterona micronizada y administrados de manera cíclica.

Estos grupos de tratamiento se compararon con un grupo placebo. Los resultados de este estudio demost

ron un efecto beneficioso en la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y fibrinógeno en todos los regímenes hormonales, asociado a una elevación de la concentración de triglicéridos. El efecto más beneficioso en la concentración de HDL se obtuvo con la administración de estrógenos sin oposición o con la combinación de estrógenos y progesterona micronizada. La administración de acetato de medroxiprogesterona se asoció a un aumento transitorio de la glucosa sanguínea, pero ninguno de los tratamientos tuvo efecto en la presión arterial ni en la concentración de insulina. Asimismo, ningún tratamiento indujo un aumento de peso de las pacientes, comparado con placebo. Es importante señalar que se observaron efectos adversos significativos en las mujeres que tenían el útero intacto y recibían estrógenos sin progestágenos, pues tuvieron una incidencia del 10% anual de hiperplasia endometrial atípica o adenomatosa (un precursor inequívoco de cáncer endometrial). Estos datos han cambiado la práctica clínica, y hoy día, las mujeres con útero intacto deben recibir los estrógenos en asociación con progesterona. Así pues, como se deriva del estudio PEPI, los estrógenos en asociación con progesterona micronizada constituyen la mejor combinación para obtener un perfil de riesgo favorable en mujeres con útero intacto; en el caso de mujeres hysterectomizadas se recomienda la administración de estrógenos sin oposición<sup>3</sup>.

A partir de la experiencia adquirida se ha ido caracterizando el riesgo no cardíaco del tratamiento hormonal sustitutivo. Los datos disponibles han permitido saber que, además de la hiperplasia endometrial atípica o adenomatosa asociada al tratamiento con estrógenos, la hormonoterapia aumenta entre 2 y 4 veces el riesgo relativo de tromboembolia venosa, un 40% el de enfermedad de vesícula biliar, y en los tratamientos crónicos de 5-10 años de duración puede aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama entre 4 y 5 veces<sup>4,5</sup>.

No fue hasta 1998, con la publicación de los resultados del estudio HERS<sup>6</sup> (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), cuando salieron a la luz los datos obtenidos del primer gran ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que demostraron los efectos de la terapia con estrógenos y progestágenos en mujeres menopáusicas con enfermedad coronaria<sup>7</sup>.

El estudio HERS incluyó 2.763 mujeres menopáusicas hasta los 80 años de edad, que tenían el útero intacto y que presentaban historia de enfermedad coronaria definida por infarto de miocardio previo, cirugía cardíaca de derivación, angioplastia o estenosis igual o superior al 50% de al menos una arteria coronaria, si el modo de presentación era únicamente angina de pecho. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir una cápsula diaria que contenía 0,625 mg de estrógeno conjugado y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona o una cápsula de placebo. Las variables principales del estudio fueron la combinación del infarto de miocardio no fatal o la muerte por enfermedad coronaria, y se consideraron diversas variables secundarias (revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable,

hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica, etc.).

Durante el seguimiento se produjeron los cambios previstos en el perfil lipoproteico: los datos al año demostraron una mayor reducción del colesterol de las LDL con estrógenos y progestágenos que con placebo, y un aumento del colesterol y HDL. También se documentó el anticipado y no deseado aumento en la concentración de triglicéridos con la hormonoterapia<sup>8</sup>.

Sin embargo, al final del ensayo no hubo diferencias significativas en la mortalidad por causa coronaria o en la incidencia de infarto no fatal<sup>9</sup>. Un análisis retrospectivo puso de manifiesto que la terapia hormonal durante el primer año estaba asociada con un riesgo relativo para episodios coronarios de 1,52; este riesgo fue neutro en el segundo año y pareció demostrar una tendencia beneficiosa del tercer al quinto año<sup>10</sup>. Los investigadores concluyeron que, tras 4 años de terapia, no se había reducido el riesgo global de coronariopatía. Más bien existía una tendencia hacia un aumento temprano de la tasa de episodios cardiovasculares, se triplicaba el riesgo de tromboembolia venosa y aumentaba en un 40% el riesgo de padecer enfermedad de vesícula biliar. Es importante señalar, no obstante, que en este ensayo clínico no se estudió el tratamiento con estrógenos sin progestágenos y no se investigó cuál era el efecto de la hormonoterapia en mujeres sin cardiopatía<sup>11</sup>.

En resumen, las recomendaciones que se derivan del estudio HERS son:

- A) No se debe iniciar la terapia hormonal para la prevención secundaria de cardiopatía isquémica.
- B) En el caso de las pacientes que lleven varios años de tratamiento, puede ser apropiado continuar con la terapia, dada la posibilidad de un beneficio tardío.

En un reducido ensayo aleatorizado procedente del Reino Unido, PHASE (*The Papworth Hormone-replacement therapy Survival Enquiry*) se utilizó hormonoterapia transdérmica comparada con placebo en 255 mujeres menopáusicas con cardiopatía isquémica. El estudio se complicó con diversas interrupciones. A los 4 años de seguimiento se observó un aumento no significativo de riesgo cardiovascular (la mayoría al inicio del estudio) y de tromboembolia venosa<sup>12</sup>.

El estudio ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*) fue un ensayo angiográfico diseñado con el objetivo de investigar si la terapia hormonal (estrógenos o estrógenos en combinación con progestágenos) es beneficiosa en la progresión y regresión angiográfica en las mujeres con enfermedad coronaria documentada, como se desprendía de los datos observacionales. Se practicó un angiograma al inicio del ensayo y al final de una media de 3,1 años de seguimiento. No hubo diferencias en lo que respecta a la progresión o regresión angiográfica. Una vez más, el ensayo fue negativo.

Otros dos estudios intermedios aportan datos contradictorios sobre el beneficio de la terapia hormonal en la progresión de la aterosclerosis subclínica<sup>13</sup>. El ensayo alemán PHOREA<sup>14</sup> (*Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis*) analizó el efecto del estradiol com-

binado con gestodeno en mujeres con un aumento del grosor de la íntima-media de la carótida determinado por ecografía. Aunque el tratamiento se asoció a una disminución significativa de las LDL, el fibrinógeno y la hormona foliculoestimulante (FSH), no hubo diferencias en la progresión de la aterosclerosis subclínica medida por ecografía carotídea al final del estudio.

Por otro lado, el ensayo estadounidense EPAT (*Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial*) se centró en el papel del estradiol en mujeres menopáusicas sanas con una concentración de LDL superior a 130 mg/dl. Cuando las LDL sobrepasaban los 160 mg/dl el tratamiento hormonal se combinaba con un liporreductor. El seguimiento de las pacientes se realizó por exámenes de ultrasonido carotídeo seriados. Al final de este estudio, y contrariamente a lo obtenido en el estudio europeo, hubo una disminución en la progresión de la aterosclerosis carotídea subclínica, pero sólo en las pacientes que no recibieron terapia con estatinas. En el grupo al que se administraron estatinas la hormonoterapia no proporcionó ningún beneficio adicional<sup>15</sup>.

El estudio WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*) abordó el papel del 17-beta-estradiol en el pronóstico de las mujeres menopáusicas (edad media de 71 años) que habían padecido un ictus reciente o un episodio isquémico transitorio<sup>16</sup>. Los estrógenos no redujeron el riesgo de muerte o de accidente cerebrovascular recurrente no fatal, pero aumentaron el riesgo de accidente cerebrovascular fatal y empeoraron los signos neurológicos y déficit funcionales de los ictus no fatales. Los investigadores del estudio concluyeron que el estradiol está contraindicado en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular<sup>17</sup>.

En 2002 se publicaron los resultados de dos nuevos ensayos: el HERS II y el WHI.

El HERS II<sup>18</sup> (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up*) fue un estudio observacional, sin enmascaramiento, en el que se llevó a cabo un seguimiento de la mayoría de las participantes en el estudio HERS por un periodo adicional de 2,7 años, manteniendo a las pacientes con su tratamiento original. El objetivo era conocer si la tendencia a la reducción del riesgo coronario en los últimos años observado en el estudio HERS persistiría tras un seguimiento adicional<sup>19</sup>.

HERS II contó con el 93% de las participantes supervivientes del HERS, y aproximadamente la mitad de las pacientes continuó con el tratamiento del estudio original. Sin embargo, después de una media de 6,8 años de seguimiento total, este régimen de estrógenos y progestágenos no redujo el riesgo de episodios cardiovasculares en mujeres con enfermedad coronaria establecida<sup>20</sup>. Incluso después de corregir por posibles factores de confusión y otros factores, como el uso de estatinas, no hubo diferencias en el pronóstico. Tampoco se alteraron los resultados cuando se realizó el análisis en función del tratamiento recibido en vez de según la intención de tratamiento. En vista de este resultado nulo deben enfatizarse los riesgos concomitantes: la aparición de tromboembolia venosa se duplicó, predominantemente en los años iniciales, y el porcentaje de

enfermedad de la vesícula biliar que requirió cirugía aumentó en casi un 50%. Por tanto, los investigadores concluyeron que este tratamiento de estrógenos-progestágenos no proporciona ningún beneficio en mujeres mayores con enfermedad coronaria establecida y puede ser perjudicial<sup>21</sup>.

El estudio WHI (*Women's Health Initiative*)<sup>22</sup> estaba enfocado a definir los riesgos y beneficios de estrategias que potencialmente pueden reducir la incidencia de enfermedad cardíaca, cáncer de mama y colorrectal, y fracturas en mujeres posmenopáusicas<sup>23</sup>. Se trataba de un estudio randomizado controlado para prevención primaria. El objetivo principal fue la enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>24</sup> (infarto no fatal y muerte por ECV) y cáncer invasivo de mama como factor adverso primario.

Entre 1993 y 1998 se reclutaron 161.809 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años de edad en un grupo de ensayo clínico (un grupo con dieta baja en grasa y suplementos de calcio y vitamina D), y dos grupos de uso hormonal posmenopáusico en 40 centros clínicos de los Estados Unidos<sup>25</sup>:

Grupo 1. Pacientes histerectomizadas. Comparado con placebo la administración aislada por vía oral de estrógenos equinos conjugados (EEC) a dosis de 0,625 mg/día. Este grupo continúa siendo estudiado con las pacientes que se mantengan dentro del límite de seguridad preestablecido por el comité de monitorización y seguridad del estudio (DSMB: *Data and Safety Monitoring Board*). Sus resultados todavía no han sido liberados para publicación.

Grupo 2. Pacientes no histerectomizadas. Comparado con placebo los efectos de un régimen combinado continuo (administración concomitante y diaria de estrógenos y progestágenos) por vía oral de EEC y acetato de medroxiprogesterona (AMP) en dosis respectivas de 0,625 mg y 2,5 mg/día. Este grupo fue interrumpido después de 5,2 años de promedio de seguimiento de las pacientes (tiempo medio de duración previsto para el estudio: 8,5 años) por su incidencia de cáncer invasivo de mama para los límites de seguridad preestablecida por la DSMB<sup>26</sup>.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: riesgos relativos (RR): 95%, intervalo de confianza (IC) fueron: ECV 1,29 (1,02-1,63) con 286 casos; cáncer de mama<sup>27,28</sup>: 1,26 (1,00-1,59) con 290 casos; apoplejía cerebral: 1,41 (1,07-1,85) con 212 casos; embolia profunda<sup>29</sup>: 2,13 (1,39-3,25) con 101 casos; cáncer colorrectal: 0,63 (0,43-0,92) con 112 casos; cáncer endometrial: 0,83 (0,47-1,47) con 47 casos; fracturas de cadera<sup>30</sup>: 0,66 (0,45-0,98) con 106 casos, y muerte por otras causas 0,92 (0,74-1,14) con 331 casos.

El RR para variables combinadas fue 1,22 (1,09-1,36) para ECV total (enfermedad arterial y venosa), 1,03 (0,90-1,17) para total de cáncer, 0,766 (0,69-0,85) para fracturas combinadas, 0,98 (0,82-1,18) para mortalidad total y 1,15 (1,03-1,28) para el índice global (tabla 1).

El exceso de riesgo absoluto por 10.000 personas año, atribuible a estrógenos más progestinas fue de 7 eventos CV, 8 apoplejías, 8 embolias profundas y 8 cánceres invasivos de mama, mientras la reducción absoluta de riesgos

**Tabla 1. Riesgo relativo de diferentes eventos clínicos estudiados en el estudio WHI en grupo de mujeres no histerectomizadas sometidas a terapia de reposición hormonal estrógeno-progestágeno combinada continua**

Eventos clínicos con riesgo aumentado	RR	IC 95%
Enfermedades cardiovasculares	1,29	1,02-1,63
Accidentes cerebrovasculares	1,41	1,07-1,85
Cáncer de mama	1,26	1,00-1,59
Embolias profundas	2,13	1,39-3,25
Eventos clínicos con riesgo aumentado	RR	IC 95%
Cáncer colorrectal	0,63	0,43-0,92
Fracturas de cadera	0,66	0,45-0,98

WHI: *Women's Health Initiative*; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

por 10.000 personas-año fue de 6 cánceres colorrectales y 5 fracturas de cadera. El exceso de riesgo absoluto incluido en el índice global fue 19 por 10.000 personas-año (tabla 2)

Las conclusiones del estudio fueron que los riesgos excedían los beneficios cuando se usaba una combinación de estrógenos (0,625 mg EEC) más progestinas (2,5 mg de AMP) por un promedio de 5,2 años de seguimiento en mujeres americanas posmenopáusicas.

Debido a que la relación beneficio/riesgo de la terapia con estrógenos y progestágenos en mujeres menopáusicas predominantemente saludables es desfavorable desde un punto de vista poblacional, no puede recomendarse para promover la salud y prevenir la enfermedad. Sin embargo, es importante destacar que la mayoría de las mujeres en el estudio WHI no experimentó ningún episodio adverso, es decir, el riesgo individual de perjuicio es pequeño.

Se debe mencionar al grupo de mujeres que no fueron incluidas en el estudio HERS ni en la WHI, y que son las mujeres menopáusicas muy sintomáticas. Sería improbable que se ofrecieran voluntariamente a participar, dado el 50% de probabilidad de aleatorización a placebo. En estas mujeres, en su mayoría jóvenes, los síntomas, la calidad de vida y otros beneficios posibles de la terapia hormonal pueden perfectamente superar a los perjuicios, aunque esto no ha sido probado en una evaluación científica sólida.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO WHI

Sobre este estudio WHI opinamos que para una interpretación correcta de los resultados deben ser considerados los siguientes hechos<sup>31</sup>:

1) El WHI es el mayor estudio aleatorizado con el objetivo de determinar los efectos del uso de TRH en la prevención primaria de las dolencias más comunes en las mujeres en el período posmenopáusicas. El estudio fue concebido antes de 1992 y su período de inclusión de pacientes se cerró en 1995. Se esperan los resultados para el año 2005 (tiempo máximo de observación previsto para cada paciente de 10 años).

2) Fueron estudiadas mujeres entre 50 y 80 años. El promedio de edad al inicio del estudio fue de 63,2 años; un porcentaje significativo de los pacientes estaban por encima de los 60 años de edad (66,6% de la muestra analizada).

3) Fueron evaluados los efectos de un solo régimen terapéutico (estrógenos-progestágenos continuos) a través de una sola vía de administración (oral) con una única dosis de hormonas (considerada como dosis plena o convencional<sup>32,33</sup>).

4) El WHI mostró un aumento del cáncer de mama, infarto del miocardio<sup>34</sup>, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso. Por otra parte mostró disminución del riesgo de fracturas de cadera y de cáncer colorrectal.

5) Estos resultados incuestionablemente deben estar restringidos al régimen de tratamiento empleado y al grupo etario de pacientes del estudio. No se pueden extrapolar esos resultados para otros tipos de regímenes terapéuticos (terapia aislada con cualquier tipo de estrógenos; TRH combinada continua con otras combinaciones hormonales que no fueron evaluadas en dicho estudio; uso de dosis bajas con cualquier régimen terapéutico u otras vías de administración). Igualmente no pueden ser extrapolados a mujeres que inician la TRH en el período pre o posmenopáusicas inmediato.

6) Actualmente existe una tendencia a administrar dosis bajas de hormonas en mujeres con mayor tiempo de posmenopausia y/o de edad más avanzada, que no fueron evaluadas por el estudio WHI. También hay publicaciones de trabajos experimentales y estudios observacionales en mujeres que merecen ser evaluados con el mismo rigor metodológico del WHI, que sugieren que el inicio precoz de la TRH en el período de la peri o de la posmenopausia inmediata puede ofrecer beneficios de protección cardiovascular.

7) Este ensayo clínico no puede distinguir los efectos del estrógeno de los de la progesterona. Los efectos de la progesterona pueden ser importantes en el cáncer de ma-

**Tabla 2. Exceso de riesgo absoluto por 10.000 personas año**

	10.000 mujeres/ año tomando placebo	10.000 mujeres/ año tomando TRH	Diferencias por año (riesgo absoluto)
Cáncer de mama	30	38	8 mujeres más con cáncer de mama
Enfermedades cardiovasculares	30	37	7 mujeres más con enfermedad cardiovascular
Accidentes cerebrovasculares	21	29	8 mujeres más con accidentes cerebrovasculares
Embolias profundas	16	24	8 mujeres más con embolias profundas
Cáncer colorrectal	16	10	6 mujeres menos con cáncer colorrectal
Fracturas de cadera	15	10	5 mujeres menos con fracturas de cadera

TRH: terapia de reemplazo hormonal.

ma y las enfermedades ateroscleróticas, incluyendo la ECC y el accidente cerebrovascular. En un ensayo distinto el WHI está evaluando si el estrógeno oral evitará la ECC en 10.739 mujeres histerectomizadas. Se espera que estos resultados estén disponibles en el año 2005, fecha prevista de su finalización.

8) Los porcentajes relativamente elevados de abandono en el grupo de tratamiento activo (42%) en comparación con el grupo placebo (10,7%), constituyen una limitación del estudio; sin embargo, la falta de cumplimiento tendería a disminuir los efectos del tratamiento observados. Por tanto, los resultados presentados aquí pueden infravalorar la magnitud tanto de los efectos adversos sobre la enfermedad cardiovascular y el cáncer de mama, como los efectos beneficiosos sobre las fracturas y el cáncer colorrectal entre las mujeres que siguieron el tratamiento.

9) El hecho de que el ensayo fuera suspendido prematuramente disminuye la precisión de las estimaciones de los efectos del tratamiento a largo plazo. Un período de intervención más prolongado podría haber mostrado un beneficio más pronunciado sobre las fracturas y podría haber permitido disponer de una prueba más precisa de que el tratamiento reduce el cáncer colorrectal. Sin embargo, parece poco probable que, de haber continuado el ensayo hasta la fecha prevista, se hubiera observado un efecto beneficioso sobre la ECC.

Como colofón de lo anteriormente expuesto diremos que los propios autores del WHI reconocen que los resultados no son válidos para dosis más bajas de la misma combinación oral, para otros estrógenos y progestágenos por vía oral especialmente, porque los estrógenos equinos conjugados no son estrógenos naturales, ni para estrógenos y progestágenos por vía transdérmica.

## RECOMENDACIONES SOBRE TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA EN LA MENOPAUSIA PARA LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Terminaremos nuestro trabajo exponiendo las recomendaciones de varias Sociedades Científicas y Asociaciones.

### Recomendaciones básicas para la práctica clínica de la NAMS (*North American Menopause Society*)

1) El tratamiento de los síntomas de la menopausia (por ejemplo vasomotores y urogenitales) sigue siendo la principal indicación para la TEP (terapia con estrógenos y progestágenos) y la TE (terapia con estrógenos).

2) La única indicación relacionada con la menopausia para el uso crónico de progestágenos parece ser la protección endometrial contra la terapia con estrógenos exclusivamente. Para todas las mujeres con el útero intacto que utilicen una terapia con estrógenos se recomienda a los facultativos prescribir progestágenos adecuados, mientras que estos últimos no deberán prescribirse a las mujeres histerectomizadas.

3) No se deberá utilizar ningún tratamiento de TEP para la prevención primaria ni secundaria de cardiopatías isquémicas (CI). Se deberá considerar el uso de tratamien-

tos de protección cardiovascular alternativos. El efecto de las TE sobre las CI no está claro todavía. Hasta que se disponga de datos concluyentes, no se deberán utilizar las TE para la prevención primaria ni secundaria de las CI.

4) Los datos de los programas WHI y HERS no se pueden extrapolar directamente a las mujeres perimenopáusicas sintomáticas ni a mujeres con menopausia precoz (es decir, entre 40 y 50 años) o precoces (es decir, con menos de 40 años).

5) Muchos productos de TEP y TE están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica; sin embargo, debido a los riesgos asociados con estos tipos de terapia, deberán considerarse también las alternativas y sopesarse en cada caso los riesgos y los beneficios.

6) El uso de TEP o de TE deberá limitarse a la duración más breve que sea coherente con los objetivos del tratamiento, así como con los beneficios y los riesgos que suponga para cada mujer en particular.

7) Deberá considerarse la posibilidad de administrar dosis inferiores a las estándar de TEP y TE. El estudio sobre salud femenina, osteoporosis, progestágenos y estrógenos (HOPE, *Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen*) ha demostrado que se puede conseguir un alivio de los síntomas y conservar la densidad de la masa ósea de un modo similar sin incremento de la hiperplasia endometrial con menores dosis de TEP.

8) Las vías alternativas de administración de TEP pueden ofrecer algunas ventajas, pero a largo plazo no se ha demostrado su proporción riesgo-beneficios.

9) Es esencial elaborar un perfil de riesgo individual para cada mujer que se vaya a someter a un tratamiento de TEP o TE. Se deberá informar a las mujeres sobre los riesgos conocidos.

### Recomendaciones de la *American Heart Association*

Las recomendaciones de la AHA (*American Heart Association*) del año 2001 sobre la terapia hormonal en la menopausia reflejan los resultados obtenidos en los recientes ensayos clínicos. Si bien las guías previas de práctica clínica en la enfermedad coronaria del *American College of Cardiology* y de la AHA aconsejaban la terapia hormonal como hipolipidemiante de elección en pacientes coronarias menopáusicas, y estas recomendaciones también se hicieron por parte del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II* (NCEP II), las nuevas directrices aconsejan la administración de estatinas, que han demostrado una clara ventaja en los ensayos clínicos en mujeres, sin que se observen los riesgos asociados a la hormonoterapia.

La recomendación actual de la AHA es que el inicio de la hormonoterapia no está indicado para la prevención secundaria de la enfermedad coronaria. En aquellos casos en los que una paciente con enfermedad cardiovascular haya recibido el tratamiento durante un período previo prolongado, la decisión de continuar o interrumpir la terapia debe basarse en los beneficios no coronarios establecidos y en los riesgos y preferencias de las pacientes. Por otro lado, si se hospitaliza a una paciente por un síndrome coro-

nario agudo o cualquier otra enfermedad o tratamiento quirúrgico asociado, con una inmovilización mientras recibe terapia hormonal, debe considerarse la interrupción del tratamiento o la profilaxis del tromboembolismo venoso.

Las recomendaciones clínicas<sup>34</sup> de la AHA sobre el uso de hormonoterapia para la prevención primaria se encuentran a la espera de los resultados de los ensayos clínicos que están actualmente en marcha. Hoy día los datos a favor de la administración de terapia hormonal para la prevención primaria de la enfermedad coronaria son todavía insuficientes y la iniciación o continuación de la hormonoterapia debe basarse, en las mujeres sanas, en los beneficios y riesgos no coronarios establecidos, en los posibles beneficios y riesgos coronarios y en las preferencias individuales<sup>35</sup>.

### **Recomendaciones generales sobre el uso de estrógenos y gestágenos en terapia hormonal sustitutiva de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia**

¿A quién? Es preciso señalar que los citados hallazgos, que se refieren a una población de edad media de 63 años no parecen en principio extrapolables a las mujeres con menopausia precoz, perimenopáusicas y posmenopáusicas recientes de menor edad.

Con las evidencias actuales se debe aceptar que no existe indicación de terapia hormonal sustitutiva (THS) para prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular<sup>36</sup>.

Se mantiene la indicación en:

- 1) Mujeres con menopausia precoz.
- 2) Mujeres con sintomatología climatérica<sup>37</sup> (síndrome neurovegetativo, atrofia urogenital).
- 3) Mujeres con menopausia reciente y con alto riesgo de osteoporosis, aunque existen alternativas que pueden ser consideradas, por lo que habrá que valorar de modo individualizado cada caso en función del riesgo/beneficio.
- 4) Mujeres con riesgo elevado de osteoporosis que no toleren otras opciones terapéuticas.
- 5) Mujeres que por su propia decisión elijan THS como opción terapéutica con un conocimiento adecuado de los beneficios y riesgos.

¿Con qué estrógeno y gestágeno? Los estrógenos disponibles presentan diferente perfil metabólico y farmacocinético. No existen datos concluyentes para la elección del estrógeno a emplear. La rama del estudio WHI, que sigue en curso, permitirá conocer mejor los efectos de los estrógenos conjugados equinos. Por tanto, podrá emplearse cualquiera de los estrógenos habituales.

Según la evidencia actual la única finalidad de la asociación de gestágeno es la protección endometrial en presencia de útero, o en casos concretos tales como la endometriosis y el adenocarcinoma de endometrio en estadios iniciales.

Existen diferencias metabólicas y en el perfil de efectos clínicos entre los distintos gestágenos disponibles. No hay datos concluyentes para la valoración del riesgo-beneficio del gestágeno a emplear, pero existe evidencia que apoya

que la progesterona natural puede presentar ventajas respecto del acetato de medroxiprogesterona.

¿Cómo? Existen diferentes vías de administración, tanto de estrógeno como de gestágeno, que presentan distinto perfil metabólico y farmacocinético. La vía no oral parece ofrecer algunas ventajas, sin embargo, no se ha demostrado a largo plazo su relación riesgo-beneficio. En la elección de la vía se debería tener en cuenta la opinión de la mujer y otros factores (hiperlipidemia, intolerancia, hipertensión, patología biliar, atrofia urogenital, etc.). Debe tenderse a emplear la dosis mínima eficaz. En la actualidad hay datos que han demostrado que dosis menores a las estándar (las empleadas en el estudio WHI) pueden conseguir un alivio de los síntomas y mantener la masa ósea.

¿Desde cuándo y hasta cuándo? La terapia se debería iniciar en el momento en que se presente la indicación, y mantenerse mientras persista y los beneficios superen a los riesgos. Los datos del estudio WHI y otros estudios previos apoyan la seguridad del empleo de la THS, al menos durante los primeros 4-5 años.

Los aspectos relacionados con duración de la terapia no parecen aplicables a mujeres con menopausia precoz ni temprana.

### **CONCLUSIÓN FINAL**

Los datos comunicados del estudio WHI han incrementado el nivel de la evidencia sobre los riesgos y beneficios de la THS. Sin embargo, no parecen modificar sustancialmente la actuación en la prescripción de esta terapia en España.

En el momento actual no existe indicación de la THS para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

La individualización de las decisiones en la prescripción o suspensión de la THS en cada mujer es esencial. Se deberá informar y valorar los beneficios y riesgos conocidos.

### **Agradecimientos**

Agradezco la colaboración y disponibilidad que la Dra. Cancello me ha prestado en la realización de este trabajo.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, para los Investigadores del Estudio de seguimiento de seguridad de PEPI (PSFS, PEPI, Safety Follow-up Study). Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) safety follow-up study. *Arch Intern Med* 2002;162:665-72.
2. Greendale GA, Wells B, Marcus R, Barret-Connor E, para los investigadores del estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions). How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *Arch Intern Med* 2000;160:3065-71.
3. Adams RM, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterona acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:217-21.
4. Archer D, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001;75:1080-7.

5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
6. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-42.
7. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong J, Harris J, Hunninghake D, et al, para el Grupo de estudio de HERS. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002;105: 2962-7.
8. Enserink M. Despite safety concerns, UK hormone study to proceed. *Science* 2002;297:492.
9. Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil* 2002;47:61-8.
10. Grodstein F, Manson JA, Colditz GA, Willet WC, Speiger FE, Willett WC. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
11. Miyagawa K, Rösch J, Stanczyk F, Hermesmeyer K. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nature Med* 1997;3:324-7.
12. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, para el Grupo de investigación del estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study). 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.
13. Hsia J, Simon JA, Lin F, Applegate WB, Vogt MT, Hunninghake D, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease; the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000;102:2228-32.
14. Hodis NH, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Malver PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135: 939-53.
15. Ettinger B. Personal perspective on low-dosage estrogen therapy for postmenopausal women. *Menopause* 1999;6:273-6.
16. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
17. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. Role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001;104:2825-31.
18. Hulley S, Furberg C, Barrett-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.
19. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II): Part 2. Non-cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:58-66.
20. Vickers MR, Meade TW, Wilkes HC. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the case for a randomized trial. *Ciba Found Symp* 1995;191:150-60.
21. 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.
22. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998;19:61-109.
23. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002;288:366-8.
24. Genazzani AR, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International Menopause Society Expert Workshop. 13-16 October 2000, Royal Society of Medicine, London, UK. *Climateric* 2000;3(4):233-40.
25. IMS Health graph. Drop in prescriptions and stock. The New York Times on the web. November 10, 2002.
26. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9-12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy. *Climacteric* 2001;4(3):181-93.
27. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Carle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
28. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in the year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000;355:1822.
29. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy: atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002;53:619.
30. Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AR. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. *Climateric* 2002;5(2):135-9.
31. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;188:321-33.
32. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287(20):2668-76.
33. Lobo RA, Whitehead MI. Is low-dose hormone replacement therapy for postmenopausal women efficacious and desirable? *Climacteric* 2001;4:110-9.
34. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al, for the HERS Research Group. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II): Part I. Cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:49-57.
35. Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. *CMAJ* 2002;167:363-4.
36. Therapeutics Initiative. Levels of evidence for clinical decisions: Menopausal hormone therapy revisited. *Therapeutics Letter* 30 (June/July 1999).
37. Utian WH, Shoupe D, Bachman G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-79.