

Editorial

Luces y sombras del tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia

J. FARRERONS

Servicios de Medicina Interna y Endocrinología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Durante más de 50 años hemos ido acumulando información sobre el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en la menopausia que ha establecido las bases de una buena práctica clínica en el tratamiento del síndrome vasomotor y en la prevención de la osteoporosis. Sin embargo, toda esta información ha ido surgiendo de estudios epidemiológicos (estudios de casos y controles, análisis de cohortes y estudios retrospectivos). Si bien los ensayos clínicos controlados con placebo (ECC) y con grandes muestras son la piedra angular sobre la que se erige la medicina basada en la evidencia, lo cierto es que hasta el año 1998 no se publicó el primero de ellos en referencia a este apartado de la medicina¹. Algunos ensayos han demostrado que el tratamiento estrogénico suprime eficazmente los sudores nocturnos y los sofocos del síndrome vasomotor², que es bueno recordar que en algunas mujeres comienzan mucho antes de la menopausia debido a las fluctuaciones de los valores hormonales³. Otros ensayos han demostrado que los estrógenos reducen la sequedad vaginal y la uretritis, independientemente de si se administran por vía tópica o sistémica. Pero estos apartados han sido siempre las luces sobre las que se ha defendido el empleo del THS. Cuando se ha promulgado el THS en la osteoporosis, siempre han planeado las sombras de la falta de buenos ensayos clínicos que avalaran su eficacia. Estas sombras se agrandan cuando se buscan pruebas del beneficio del THS en la prevención de la enfermedad cardiovascular (CV), en la del cáncer de colon y en la de la demencia y, todavía más, cuando se hace acerca del riesgo de cáncer de mama.

Queda muy claro que la pérdida ósea que se manifiesta en la menopausia está acelerada por la deficiencia estrogénica y que el THS consigue frenarla y mejorar la masa ósea, como se desprende del Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial⁴. Numerosos estudios observacionales encontra-

ron una significativa reducción de fracturas con el THS, pero sólo unos pocos ECC publicados antes de 1998 lo confirmaron. Desgraciadamente, estos trabajos tienen notables imperfecciones de método (muestra reducida, bajo cumplimiento y análisis basado en el número de fracturas y no, como debe ser, en el de mujeres con fracturas). Un ECC que incluyó cerca de 3.000 mujeres tratadas con THS durante 4 años para la prevención secundaria de la enfermedad coronaria, el Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)¹, no encontró diferencias en cuanto al número de fracturas entre el placebo y el grupo control. No obstante, hay que remarcar que las mujeres no presentaban osteoporosis. El primer ECC que demuestra un efecto protector sobre las fracturas es el Multiple Outcomes Raloxifene Evaluation (MORE)⁵. En este ECC, el raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, con efecto agonista en el hueso y en la pared vascular y un efecto antagonista en las mamas y el endometrio, consiguió una reducción sobre las fracturas vertebrales del 45% comparado con el grupo control. Hace algunos meses se publicaron los resultados del Women's Health Initiative (WHI) en el apartado que hace referencia exclusivamente al THS. En este ECC se aleatorizaron más de 16.000 mujeres a recibir estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxi-progesterona, y placebo⁶. Se constató una reducción de un 34% en la presentación de fracturas vertebrales. Las mujeres tenían de 50 a 79 años de edad y la prevalencia de fracturas en el grupo activo y en el placebo era del 13,5%.

Se puede concluir que el raloxifeno y el THS reducen el número de fracturas en las mujeres posmenopáusicas. Probablemente estos tratamientos deban prolongarse de modo indefinido, ya que se dispone de información en el sentido de que a los 10 años de la supresión del THS el riesgo de osteoporosis y de presentar fracturas es idéntico al de la mujer nunca tratada.

Hasta el año 1998, toda la evidencia acumulada en más de 30 estudios observacionales apoyaba el uso de los estrógenos en la prevención CV de la mujer menopáusica. Son numerosos los efectos favorables de los estrógenos sobre variables intermedias de riesgo: altera de manera favorable el balance entre la fibrinólisis y la coagulación, mejora el patrón lipídico, posee

Correspondencia: Dr. J. Farrerons.
 Servicios de Medicina Interna y Endocrinología.
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
 Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.

Artículo recibido el 29-11-02; aceptado para su publicación el 24-03-03.

efectos directos sobre la contracción y relajación del músculo liso, reduce la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio, y en las arterias coronarias arterioscleróticas revierte la vasoconstricción inducida por la acetilcolina. Sin embargo, con la publicación del HERS¹ surgieron de repente amplias y profundas dudas. En este ECC se observó que el THS no reducía el riesgo CV de infarto de miocardio, seguido o no de muerte, ni el de cualquier otro acontecimiento CV. En el primer año, el riesgo CV aumentaba un 50%, si bien con una clara tendencia a revertir en el cuarto año. Para aclarar el riesgo a largo plazo, el HERS¹ ha extendido su duración a 3 años más. Los resultados del HERS no gustaron y fueron objeto de diversas críticas. En su favor está una revisión hecha de 22 trabajos que incluía a 4.124 mujeres, en la que se detectó un aumento del riesgo CV del 40% después de 2 años de THS. Los recientes resultados del WHI⁶ tampoco alientan a la esperanza. En él se observan aumentos del 29% de la enfermedad coronaria y del 41% de los accidentes cerebrovasculares (ACV). El riesgo de la enfermedad tromboembólica (ETE) aumentaba dos veces. Al ajustar por las numerosas variables y los múltiples objetivos analizados, sólo se mantenía significativo el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa profunda (TVP). Si bien con estos ajustes el riesgo CV desaparece, lo cierto es que el THS no ejerce ninguna acción protectora, como se había supuesto. Por último, en febrero del presente año se han publicado los resultados del estudio MORE en relación con los procesos CV observados en el subgrupo de mujeres con riesgo CV basal aumentado⁷. Los episodios CV observados en toda la cohorte fueron de un 3,7%, cifra muy parecida a la observada en el WHI. En el subgrupo de mujeres con riesgo CV aumentado, se apreciaron disminuciones del 40 y del 62% en acontecimientos CV y ACV, respectivamente. La incidencia de episodios CV en este subgrupo del MORE (23%) era muy parecida a la observada en el HERS (28%). La mortalidad en el MORE fue del 1,5% por 1.000 mujeres y año, el 50% de la mortalidad general en los EE.UU.

¿Cómo explicar las diferencias observadas con el raloxifeno y el THS? Si bien el raloxifeno se comporta como un agonista estrogénico vascular, se reconocen algunas diferencias en los marcadores intermedios de riesgo CV. Por ejemplo, los estrógenos aumentan los valores de proteína C reactiva (Pr-CR) y de la enzima metaloproteínasa de la matriz (MMP-9) y disminuyen la concentración de las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1)⁸. En cambio, el raloxifeno no las modifica. Ambas sustancias actúan de igual manera sobre los productos del óxido nítrico (los aumentan), sobre la endotelina-1 y la homocisteína (las disminuyen), sobre la vasodilatación vascular mediada por el flujo y dependiente del endotelio (lo aumentan)⁹, sobre la E-selectina (molécula de adhesión celular, que

disminuyen), sobre la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1, que disminuyen)⁸ y sobre el TNF- α (que disminuyen)¹⁰. Las acciones opuestas sobre la Pr-CR y la MMP-9 pueden explicar las diferencias. Por ejemplo, el THS, al aumentar estas sustancias, podría desestabilizar la fina cubierta de la placa de ateroma y promover fenómenos protrombóticos y de embolización en el primer año de tratamiento. En cualquier caso, y sobre la base de todo el peso de la excelente información de la que hoy día disponemos, se puede concluir que el raloxifeno protege de la enfermedad CV, mientras que el THS no lo hace. El aumento del riesgo de los procesos de TVP se da por igual con los 2 fármacos.

Durante muchos años se ha alimentado la controversia acerca de si el THS aumenta o no el riesgo del cáncer de mama. En el año 1997, el Collaborative Group from Oxford reanalizó 51 estudios de observación que incluían a más de 50.000 mujeres con cáncer de mama, y encontró que el THS aumentaba la incidencia a los 10 años en 3-9 casos, y a los 15 años en 5-20 casos¹¹. Por otro lado, numerosos estudios han constatado que los cánceres asociados al THS suelen ser *in situ*, sin ganglios, con receptores estrogénicos positivos y con un mejor pronóstico que los no asociados al THS¹². Al menos otros 4 estudios epidemiológicos, cada uno de ellos con más de 1.000 casos de cáncer de mama, han visto la luz en los últimos 4 años, y todos ellos informan de un riesgo aumentado después de 4-5 años de THS¹³⁻¹⁶, e incluso en alguno de ellos el riesgo es mayor con el tratamiento combinado (estrógenos y progestágenos) que sólo con estrógenos. El único ECC que estudia el efecto del THS sobre el cáncer de mama encuentra una tendencia al aumento del 26%, pero sin significado estadístico⁶. Sin embargo, a partir del cuarto año, la tendencia aumenta claramente en el grupo activo con respecto al placebo. En la otra cara de la moneda, el estudio MORE, otro ECC, ha demostrado una disminución del cáncer de mama del 76%⁵.

Según toda la información acumulada, podemos convenir que el THS aumenta ligeramente el riesgo del cáncer de mama a partir de los 5 años de tratamiento y que lo incrementa con el tiempo de exposición. En cambio, el raloxifeno disminuye el riesgo en las mujeres osteoporóticas. Está en marcha un nuevo ECC en el que se compara el tamoxifeno con el raloxifeno en la prevención del cáncer de mama en la mujer posmenopáusica, cuyos resultados no verán la luz antes de 2006.

El estudio PEPI demostró un aumento del 10%, y por año de exposición, de la hiperplasia de endometrio con el tratamiento estrogénico, y encontró lesiones atípicas precancerosas en algunas mujeres. Estos efectos no se observaron con el tratamiento combinado. El WHI no encontró un riesgo aumentado de carcinoma de endometrio con el THS.

Varios estudios observacionales han detectado un menor riesgo de cáncer de colon con THS. El WHI ha confirmado estos resultados, con una reducción del riesgo del 39%, si bien, de nuevo, cuando se ajustan los datos los resultados no son significativos.

Algunos estudios de observación han señalado una mejoría de la función cognitiva, o su conservación, con el THS. Sin embargo, el único ECC publicado no encuentra diferencias en las mujeres con enfermedad de Alzheimer¹⁷.

El WHI y el MORE han confirmado los resultados de los estudios observacionales sobre la enfermedad tromboembólica (ETE). El WHI encuentra un aumento del riesgo de TVP de dos veces y el MORE de tres.

En resumen, el THS aumenta ligeramente el riesgo del cáncer de mama a partir de los 4-5 años de exposición, no protege contra la enfermedad CV y disminuye el riesgo de cáncer de colon y el de experimentar fracturas osteoporóticas. El raloxifeno posee un perfil que disminuye el riesgo de presentar cáncer de mama, enfermedad CV y fracturas osteoporóticas; sin embargo, no actúa sobre el síndrome vasomotor ni ejerce una acción protectora sobre la mucosa urogenital. Ambos aumentan el riesgo de ETE, por lo que hay que adoptar medidas profilácticas, especialmente durante el primer año de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 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. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92:982-8.
- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;3:351-8.
- Effects of hormonal therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996;276:1389-96.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999;282:637-45.
- 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.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegy A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski KH, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
- Blum A, Schenke WH, Hathaway L, Mincemoyer R, Kirby M, Csako G, et al. Effects of estrogen and the selective estrogen receptor modulator raloxifene on markers of inflammation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2000;86:892-5.
- Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D, Morabito N, Frisina N, Corrado F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma NO concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2001;21:1512-9.
- Walsh BW, Cox DA, Sashegyi A, Dean RA, Tracy RP, Anderson PW. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2001;88:825-8.
- 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.
- Natrajan PK, Soumakis K, Gambrell RD Jr. Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:288-95.
- Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81:339-44.
- Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favourable histology: results of the Iowa Women's Health study. *JAMA* 1999;281: 2091-7.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:328-32.
- 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.