



Reemplazo hormonal en la menopausia

Riesgos y beneficios de la terapia hormonal en enfermedades autoinmunes

Ma. del Carmen Cravioto*

* Departamento de Biología de la Reproducción.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición S. Zubirán.

LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva. Sin embargo, en la mayor parte de las cohortes que existen a nivel internacional alrededor del 25-50% de las mujeres registradas se encuentran en la peri- o postmenopausia. Dentro del grupo de mujeres postmenopáusicas existe una proporción importante que presentaron la menopausia en forma prematura, debido a la actividad de la enfermedad y/o a la administración de ciclofosfamida.¹ De acuerdo con nuestra casuística y la de otros grupos, existe además un grupo de pacientes que a lo largo de la enfermedad tienen períodos frecuentes y/o prolongados de amenorrea con normo- o hipoestrogenismo.² Las principales causas de esta alteración son la administración de glucocorticoides, las alteraciones del estado general de salud, hiperprolactinemia, insuficiencia renal, etc. En todos estos casos la administración de estrógenos puede proporcionar beneficios para la salud y calidad de vida.

Hasta hace algunos años se pensaba que la población postmenopáusica de mujeres lúpicas podría ser especialmente elegible para recibir terapia hormonal (TH) debido a que además de los beneficios que ésta brinda en la paliación del síndrome vasomotor, la atrofia génito-urinary y la disminución del riesgo de osteoporosis y fracturas, se tenía la expectativa de que podría disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, en los últimos 5 años los conceptos sobre el balance riesgo-beneficio de la TH se han modificado en forma importante, incluso tratándose de mujeres sanas. La demostra-

ción de que la TH administrada a mujeres postmenopáusicas se asocia con incremento de riesgo para trombosis venosas, infartos agudos al miocardio y eventos cerebrovasculares, y no con su reducción,³ tiene especial relevancia tratándose de mujeres con lupus, en quienes la prevalencia de estas enfermedades es mayor. Por otra parte, siempre ha existido la preocupación de que la administración de estrógenos exógenos a las mujeres con lupus pueda activar o incrementar la actividad de la enfermedad. Dicha preocupación se ha sustentado en datos de laboratorio y en animales, así como en un limitado número de estudios clínicos.⁴ No obstante, en el caso concreto de la TH la información no es tan inquietante ya que en la literatura científica publicada hasta 2004 se encuentran dos estudios retrospectivos^{5,6} y un estudio prospectivo⁷ que demuestran que la actividad del LEG no se incrementó en mujeres postmenopáusicas que recibían terapia hormonal. Más aún, en el año 2005 se publicó el primer estudio clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, diseñado para evaluar en forma más precisa el efecto de la combinación de 0.625 mg de estrógenos conjugados diariamente + 5 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 12 días de cada mes, sobre la actividad del lupus.⁸ Dicho estudio denominado SELENA (por sus siglas en inglés, Safety of estrogens in lupus erythematosus, national assessment) incluyó 351 mujeres postmenopáusicas con edad promedio de 50 años, atendidas en 16 clínicas de los Estados Unidos de Norteamérica. Utilizando un instrumento de evaluación de la actividad de la enfermedad más sensible que el de uso clínico regular, los autores del SELENA informaron que las mujeres expuestas a la TH combinada presentaron un discreto aumento en el riesgo

de brotes leves o moderados, pero no de brotes severos. Un segundo estudio clínico, controlado, aleatorizado y doble ciego, con objetivos e intervenciones similares a las del SELENA es el que hemos conducido a lo largo de 10 años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición S. Zubirán, en 106 mujeres postmenopáusicas con lupus. La edad promedio de nuestras pacientes era de 48.5 años al ingreso, y al igual que la población estudiada en el SELENA la nuestra presentaba un grado bajo de actividad del lupus, o bien remisión completa. A lo largo de dos años de seguimiento no identificamos diferencias ni en la actividad global de la enfermedad ni en la incidencia de brotes leves o severos, en comparación con el grupo placebo. Concluimos que la administración de la TH combinada secuencial no modifica la actividad del lupus en mujeres postmenopáusicas con actividad baja o nula.⁹ En conjunto, las evidencias apoyan el concepto de que la administración de la TH no constituye un factor que incrementa la actividad. No existen datos sobre los efectos de la TH en la actividad de la enfermedad en mujeres perimenopáusicas, pero considerando que la actividad de la enfermedad se mantiene estable a lo largo de los 3 años previos y posteriores a la menopausia,¹⁰ es posible que los efectos de la TH sean similares en las dos etapas. Tampoco contamos con información sobre el uso de estrógenos solos.

Al excluir la posibilidad de activación del LEG por la exposición a TH, la primera interrogante que se presenta en el análisis beneficio-riesgo, es si las mujeres con lupus presentan sintomatología climatérica similar o diferente a la de las mujeres sanas. A este respecto la única información disponible es la proporcionada por nuestro estudio, en el que 72% de las pacientes tenía sintomatología vasomotora, la cual disminuyó significativamente al mes de seguimiento, tanto en grupo tratado como en el control. Sin embargo, el efecto placebo se observó sólo durante los primeros 6 meses, mientras que el del tratamiento farmacológico se mantuvo a lo largo de los 2 años. De especial relevancia fueron las observaciones de que en las mujeres con síntomas moderados o severos la magnitud de la mejoría fue mayor, y de que el grado de depresión detectado al inicio mediante el inventario de Beck, disminuyó sólo en el grupo que recibió la TH combinada.¹¹ En resumen, en las mujeres postmenopáusicas con lupus la prevalencia de bochornos es similar a la de la población sana, y la TH combinada resulta una intervención útil para su tratamiento.

El otro gran beneficio que ofrece la TH en general, pero en particular a las mujeres con LEG, es el de la osteoprotección, ya que la prevalencia de osteopenia y osteoporosis son más elevadas en el lupus, en parte debido al uso frecuente de glucocorticoides. Por ello el riesgo de padecer fracturas es 5 veces mayor que en la población

general.¹² En nuestro estudio la administración de TH combinada incrementó la densidad mineral ósea en la columna vertebral en 3.1% al año y en 4.2% a los 2 años, aunque no se observó beneficio a nivel de la cadera.¹³ Es decir, en las mujeres con lupus la TH combinada brinda el doble beneficio de la paliación de bochornos y la osteoprotección.

Si bien los beneficios de la TH parecen ser mayores en el LEG que en la población general, también lo son los riesgos. Una vez que se ha descartado que la TH incrementa la actividad del LEG, el principal riesgo a considerar son las trombosis, ya que en las mujeres con lupus son mucho más frecuentes tanto las trombosis venosas como las arteriales. En nuestro estudio registramos 2 trombosis en el grupo tratado con TH, mientras que en el SELENA hubo 2 trombosis venosas, 1 caso de trombosis de un injerto arteriovenoso y un evento cerebrovascular. A pesar de que en este último estudio se excluyeron mujeres con aumento moderado o severo de anticuerpos antifosfolípido y anticoagulante lúpico se presentó una trombosis venosa en el grupo placebo. Ninguno de los estudios disponibles tiene la fuerza estadística para probar si el riesgo para trombosis impuesto por la TH es mayor en el lupus que en la población general, por lo que este aspecto sigue sin esclarecerse bien, y deberá ser valorado por el clínico en el análisis individual de cada paciente.

Finalmente hay que mencionar que el cáncer es más frecuente en el lupus.¹⁴ Los estudios clínicos controlados en población general evidenciaron un ligero incremento de riesgo para cáncer mamario con el uso de terapia hormonal combinada, después de 4 años de exposición.¹⁵ Dicho incremento no se observó con la terapia estrogénica, y no se cuenta con datos sobre dicho riesgo en mujeres más jóvenes, peri- o postmenopáusicas que reciben la TH. Debido a que las mujeres con lupus podrían requerir TH por tiempos más prolongados cuando la menopausia es prematura o inducida, este aspecto también deberá ser valorado cuidadosamente.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es otro padecimiento inflamatorio sistémico, que afecta fundamentalmente a mujeres, siendo 2-3 veces más frecuente en ellas que en los hombres. Sus principales síntomas son dolor, rigidez e inflamación poliarticular que conlleva a discapacidad o incapacidad de grado variable. La detección de incremento en la expresión de receptores de estrógenos en el tejido sinovial inflamado, ha sugerido que los esteroides sexuales juegan un papel importante en la inflamación del tejido sinovial, y por ello varios autores han investigado la posibilidad de que la administración de estrógenos pueda modificar la actividad de la enfermedad. En este campo nuestro grupo

no ha contribuido con información original por lo que me limito a presentar un resumen de los principales artículos de la literatura, que corresponden a población sajona.

En un pequeño estudio que incluyó 33 pacientes holandesas la administración de 2 mg diarios de valerianato de estradiol durante 52 semanas no indujo efectos benéficos en la actividad de la enfermedad.¹⁶ Estos resultados coincidieron con los obtenidos en 200 mujeres inglesas que recibieron 0.050 mg de estradiol por vía transdérmica durante 6 meses.¹⁷ Es interesante que en un subgrupo del último estudio, caracterizado por haber tenido mayor adherencia al tratamiento y concentraciones mayores de estradiol, sí hubo mejoría en varios parámetros de la actividad.

Al igual que en el LEG las pacientes con artritis reumatoide presentan osteopenia y osteoporosis importantes. La administración de terapia hormonal (estradiol por vía transdérmica y tabletas de noretisterona), en 62 mujeres inglesas produjo incremento de la densidad mineral ósea a nivel de la columna lumbar después de un año de tratamiento hormonal, sin cambios en la cadera. Los autores concluyeron que a pesar de no haberse documentado beneficios en los parámetros de laboratorio estudiados, la mejoría de densidad ósea y de algunos síntomas justificarían el uso de TH como adyuvante en el tratamiento convencional de la enfermedad.¹⁸ Otros autores confirmaron los beneficios óseos de la TH transdérmica aún en pacientes que recibían dosis bajas de glucocorticoides.¹⁹

BIBLIOGRAFÍA

- Cravioto MC, Romero-Díaz J, Mendoza-Fuentes A, Mesanza-Peralta M, Sánchez-Guerrero J. Menopause in systemic lupus erythematosus (SLE). Age at presentation and clinical characteristics. *Menopause* 1998; 5: 276.
- Cravioto MC, Escudero Licon I, Mendoza-Fuentes A, Romero-Díaz J, Sánchez-Guerrero J. Prevalence of persistent amenorrhea and premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus (SLE). *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70: 14.
- Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-4.
- Mok CC, Lau CS, Wong RW. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 426-35.
- Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, Hughes GR. Safety of hormone replacement therapy (HRT) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 1994; 3: 11-3.
- Kreidstein S, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 2149-52.
- Mok CC, Lau CS, Ho CT, Lee KW, Mok MY, Wong RW. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 342-6.
- Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 953-62.
- Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Bahena-Amezcuca S, Cravioto MC. Effect of hormone replacement therapy (HRT) on disease activity in postmenopausal patients with SLE. A two year follow-up clinical trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S263.
- Sánchez-Guerrero J, Villegas A, Mendoza-Fuentes A, Romero-Díaz J, Moreno-Coutiño G, Cravioto MC. Disease activity during the premenopausal and postmenopausal periods in women with systemic lupus erythematosus. *American Journal of Medicine* 2001; 111: 464-8.
- Cravioto MC, Durand-Carbajal M, Jiménez-Santana ML, Hernández-Hernández IY, Lara P, Sánchez-Guerrero J. Effect of hormone replacement therapy (HRT) on vasomotor symptoms and depression in women with systemic lupus erythematosus (SLE). A two-year follow-up clinical trial. *Menopause* 2002; 9: 501.
- Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huan CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 882-90.
- Jasqui S, Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Uribe-Lima A, García-Moreno C, Lara-Reyes P, Durand-Carbajal M, Jiménez-Santana ML, Correa-Rotter R, Cravioto MC. Effect of two year treatment with hormone replacement therapy (HRT) on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Bone* 2003; 32: S210.
- Bertnatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Soma A, Manzi S, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1481-90.
- 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.
- Van den Brink HR, van Everdingen AA, van Wijk MJ, Jacobs JW, Bijlsma JW. Adjuvant oestrogen therapy does not improve disease activity in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 862-5.
- Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, Spector TD. A randomized controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 112-6.
- Mac Donald AG, Murphy EA, Capell HA, Bankowska UZ, Ralston SH. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 54-7.
- Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499-505.