

Revista Médica del IMSS

Volumen **44**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Febrero **2006**
January-February

Artículo:

Tratamiento con estrógenos en el climaterio y la posmenopausia después de 2002. ¿Aún puede prescribirse?

Derechos reservados, Copyright © 2006:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Tratamiento con estrógenos en el climaterio y la posmenopausia después de 2002. ¿Aún puede prescribirse?

RESUMEN

La publicación de los resultados preliminares del estudio norteamericano *Women's Health Initiative* a partir de julio de 2002, acerca del incremento en los riesgos de enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral, cáncer mamario invasor y en 2003 para demencia, en mujeres posmenopáusicas usuarias de terapia hormonal de reemplazo con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, resultó opuesta a lo que se había descrito en años previos, a través de numerosos estudios observacionales. Aunque también se corroboraron algunos efectos benéficos como la disminución en el riesgo de fracturas osteoporóticas, prácticamente en todo el mundo dichos resultados provocaron un cambio radical en los criterios médicos para la prescripción y tiempo de uso de la terapia hormonal de reemplazo durante el climaterio y la menopausia. La publicación posterior de información complementaria, producto de las diferentes secciones o brazos del estudio como el de las usuarias de estrógenos solos, en las que no se encontró aumento de algunos de los riesgos antes mencionados, ha puesto de manifiesto la necesidad de profundizar en el análisis de los resultados del *Women's Health Initiative*, así como de continuar la investigación sobre la terapia hormonal de reemplazo en general, para tratar de conocer mejor el perfil real de riesgos y beneficios. En este trabajo se revisan algunos de los resultados sobresalientes de *Women's Health Initiative* que han sido publicados a la fecha y las razones e hipótesis más importantes formuladas para explicarlos. Ello tiene la finalidad de difundir, con la mayor objetividad posible, el estado actual del conocimiento para la prescripción de la terapia hormonal de reemplazo y contribuir a ampliar la información del médico familiar que en el Instituto Mexicano del Seguro Social representa el primer contacto para la atención de las mujeres en estos períodos de la vida y facilitar la toma de sus decisiones clínicas.

SUMMARY

Preliminary results of the American study called *Women's Health Initiative* starting in July 2002, showed an increase in some health risks, such as coronary disease, stroke, invasive breast cancer and dementia in 2003, in postmenopausal users of replacement hormonal therapy (HRT) with conjugated equine estrogens (CEE) and medroxyprogesterone acetate (MPA). These results were opposed to those found in many observational studies in previous years. Although some benefits like significant reduction in number of osteoporotic fractures were demonstrated too, these results caused an enormous change in medical criteria for prescription and time of usage of HRT during the climacteric and postmenopausal periods in the whole world. The publication of complementary information in subsequent years to date, related to other sections or branches of *Women's Health Initiative*, such as only-estrogens users, which showed no increase of the above mentioned results, confirm the importance of continuing analysis of *Women's Health Initiative* results, as well as the need to do more research about HRT, with the purpose to get a better understanding about risks and benefits. This paper is a review of the most important results of *Women's Health Initiative* published to date, with comments about the hypothesis and possibilities to explain them, with the purpose of spreading in a realistic way the state of knowledge in the usage of HRT and increase the information of family physicians in Instituto Mexicano del Seguro Social, who are the first contact for medical care in these periods of their lives and help them to take clinical decisions.

Comunicación con:
Vitelio Velasco-Murillo.
Tel: 5536 1539.
Dirección electrónica:
Viteliov@aol.com
viteliov@yahoo.es

Palabras clave

- ✓ terapia hormonal de reemplazo con estrógenos
- ✓ climaterio
- ✓ menopausia

Key words

- ✓ hormonal replacement therapy with estrogens
- ✓ climacteric
- ✓ menopause

Introducción

Pocos hallazgos en la historia reciente de la investigación en salud y de la práctica médica clínica han sido objeto de una controversia tan amplia, y en ocasiones llena de contradicciones y supuestos, como la provocada a partir de la publicación de los primeros resultados del estudio norteamericano denominado *Women's Health Initiative* (Iniciativa para la Salud de la Mujer) en julio de 2002, acerca de los riesgos y beneficios registrados con el uso de una combinación estrógeno-progestágeno en mujeres posmenopáusicas.¹ En efecto, sus características de estudio aleatorizado, controlado y de gran magnitud lo han convertido en referencia obligada de cualquier publicación posterior que se refiera al empleo de los estrógenos durante el climaterio y la menopausia y aun a cualquier tipo de sustitución hormonal para el tratamiento de los síntomas de la mujer en este periodo de la vida, o respecto a la prevención de las complicaciones atribuibles a la deprivación estrogénica prolongada.^{2,3}

Esta primera liberación de resultados y los que le han seguido hasta la fecha,^{4,5} producto de los diferentes brazos del estudio, han ocasionado un cambio profundo en los criterios técnicos para el uso de la terapia hormonal de reemplazo, en la conducta prescriptiva de los profesionales de la salud y en los estándares para el estudio y seguimiento médico de las mujeres en climaterio y posmenopausia.⁶ Resulta indiscutible que entre otros muchos beneficios producidos se encuentran el fortalecimiento del valor de la medicina basada en evidencias, la confirmación de la vigencia del precepto clásico “primero no dañar”, además de que se han enriquecido las perspectivas y posibilidades de la investigación en esta materia para los próximos años.^{7,8}

Sin embargo, el tiempo también comienza a poner de manifiesto algunos inconvenientes. Pacientes e incluso médicos en todo el mundo han sido informados sobre los riesgos de la sustitución estrogénica a través de los medios de comunicación, en ocasión con tintes sensacionalistas, más que por fuentes científicas que clarifiquen con precisión y objetividad el balance entre beneficios y posibles daños para la salud.^{9,10} Al menos tres consecuencias lamentables pueden surgir como resultado de esta situación:

1. Un gran número de mujeres que podrían mejorar su calidad de vida mediante la supresión efectiva del síndrome climatérico con la terapia estrogénica dejan de beneficiarse por temores no fundamentados.
2. Los costos de la atención médica y las incomodidades que genera para las pacientes, pueden aumentar al incrementarse el número de consultas y la complejidad de los estudios auxiliares para descartar riesgos y complicaciones.
3. Los médicos giran hacia alternativas terapéuticas menos comprobadas y las mujeres al autoconsumo de productos con eficacia dudosa. Estos fenómenos ya se insinúan en la literatura médica actual.^{11,12}

Frente a tal panorama, el propósito del presente trabajo consiste en revisar algunos hallazgos y conclusiones relevantes sobre el estudio *Women's Health Initiative* que han sido planteados desde la publicación de sus primeros resultados en julio de 2002 hasta la fecha; adicionalmente, se pretende revisar algunos otros hallazgos sobre el tema de riesgos, y beneficios en relación con la terapia de sustitución hormonal en el climaterio y la menopausia, con lo que se pretende contribuir a ampliar la información científica del médico que en su práctica clínica cotidiana enfrenta el dilema de prescribirla o no a sus pacientes. Satisfacer esta necesidad resulta de importancia particular en el Instituto Mexicano del Seguro Social, donde el médico familiar constituye la primera línea de contacto con casi cuatro millones de mujeres que cursan estas etapas de la vida.

Los hallazgos del Women's Health Initiative

Enfermedad coronaria

Uno de los objetivos explícitos más importantes del estudio *Women's Health Initiative* fue determinar si se confirmaba el efecto de disminución del riesgo de infarto del miocardio, primario o recurrente, con el tratamiento de reemplazo con 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados, solos o combinados con 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona, que había sido descrito en estudios observacionales en un rango de 30 a 50 %.^{13,14}

El supuesto anterior no se corroboró. De hecho, en el grupo de estudio se presentaron siete casos más de eventos cardíacos agudos por 10 mil mujeres-año, de lo observado en el grupo placebo.¹ Los números absolutos fueron 188 casos para el primer grupo y 147 casos en el segundo. Sin embargo, este incremento en el riesgo no se observó en las mujeres de 60 a 79 años que utilizaron estrógenos solos, e incluso se registró una discreta disminución del riesgo de infarto en el grupo de 50 a 59 años (cuadro I).¹⁵

Accidente vascular cerebral

El informe inicial del *Women's Health Initiative* en 2002 indicó ocho casos más por 10 mil personas-año en las mujeres que recibieron estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona, que los ocurridos en el grupo placebo. De esta manera, los números absolutos de este evento desfavorable fueron 151 en el primer grupo y 107 en el segundo. Ello significó un incremento en el riesgo de 31 %.

Este fenómeno también se observó en el grupo de mujeres tratadas con estrógenos solos. El

evento tuvo una frecuencia de 12 casos más por 10 mil mujeres-año, lo que correspondió a 39 % de aumento en el riesgo (cuadro I).¹

Vitelio Velasco-Murillo.
Tratamiento con estrógenos
después de 2002

Cáncer

El estudio *Women's Health Initiative* ofreció los resultados sobre tres tipos de cánceres en las mujeres tratadas con la combinación estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona: mamario invasor, endometrial y colorrectal.¹

Para el primero se observaron ocho casos más por 10 mil mujeres-año al comparar al grupo de estudio con el placebo, producto de un número total de 166 y 124 casos, respectivamente. El incremento en el riesgo producto de estas cifras fue de 26 % en la publicación original, cifra corregida a 24 % en un reanálisis efectuado en 2003.¹⁵

Para el cáncer endometrial no se observó incremento significativo, ya que se registraron 22 casos en el grupo de estudio y 25 en el de placebo.

Finalmente, hubo seis casos menos de cáncer colorrectal producto de 189 y 245 casos por grupo, respectivamente. Esto significó un riesgo 37 % menor con el tratamiento hormonal.

Cuadro I

Resultados principales de los brazos con terapia hormonal de reemplazo combinada y estrógenos solos, del estudio *Women's Health Initiative*

	Casos del evento en el grupo de estudio	Casos del evento en el grupo placebo	Incremento en casos por 10 mil mujeres-año	Incremento o disminución porcentual del riesgo	Significación estadística
Enfermedad coronaria (E+P)	188	147	7	24	+
Enfermedad coronaria (E)	179	197	-	-	-
Accidente vascular cerebral (E+P)	151	107	8	31	+
Accidente vascular cerebral (E)	168	108	12	39	+
Cáncer mamario invasor (E+P)	166	124	8	24	+
Cáncer mamario invasor (E)	94	124	-	-23	+
Cáncer colorrectal (E+P)	189	245	-	-37	+
Cáncer colorrectal (E)	61	58	-	-	-
Fracturas (E+P)	733	896	-	-24	+
Fracturas (E)	503	724	-	-31	+

E+P = terapia hormonal de reemplazo combinada (estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona)
E = estrógenos equinos conjugados solos

Los resultados del brazo del estudio con estrógenos solos arrojaron resultados opuestos. Aquí, el riesgo de cáncer mamario invasor se redujo en 23 %, producto de una cifra de 26 por 10 mil mujeres año en el grupo de estudio, con 94 casos totales, y 33 por 10 mil mujeres-año en el de placebo con 124 casos en total.

Por lo que respecta al cáncer colorrectal, hubo un discreto (5 %) incremento entre el grupo de estudio y el placebo producto de 61 y 58 casos, respectivamente, aun cuando esta diferencia no tuvo significación estadística (cuadro I).

rona como para las que emplearon estrógenos solos se encontró un incremento en el riesgo de demencia y de deterioro cognitivo moderado. En forma combinada, este aumento fue 44 % para el primer grupo y de 38 % para el segundo, en relación con los grupos placebo. Esto se tradujo en 85 casos más por 10 mil mujeres-año y fue resultado de 108 casos totales en las mujeres con reemplazo hormonal con estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona contra 81 en el grupo placebo. Para los estrógenos solos estas cifras fueron de 113 y 83, respectivamente (cuadro I).¹⁵

Fracturas

El informe inicial del *Women's Health Initiative* mostró una disminución de cinco fracturas de cadera por 10 mil mujeres año. Esto fue el resultado de 52 casos en el grupo de estudio y 73 en el de placebo, con un equivalente de 34 % en la reducción del riesgo. También se redujeron otros tipos de fracturas posmenopáusicas, por ejemplo las de radio distal y vértebras, de tal manera que la disminución total fue de 47 por 10 mil mujeres-año. Esta reducción resultó de 733 casos de fracturas en el grupo con sustitución hormonal, contra 896 en el grupo placebo.¹

El hallazgo se confirmó igualmente en la rama del estudio con estrógenos solos, en donde ocurrieron seis casos menos de fractura de cadera por 10 mil mujeres-año. Ello equivale a una reducción de 41 % del riesgo de este tipo de fractura, además de que en los números totales hubo 503 casos en el grupo de estudio contra 724 en el de placebo (cuadro I).

Memoria

Otro de los subgrupos de estudio del *Women's Health Initiative* fue el las mujeres de 65 a 79 años con el fin de valorar el posible efecto de mejoría cognitiva, tomando en cuenta que en algunos estudios observacionales previos se había descrito reducción en la frecuencia y progresión de la enfermedad de Alzheimer y aun en la de Parkinson.¹

Tanto para las mujeres que usaron estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona como para las que emplearon estrógenos solos se encontró un incremento en el riesgo de demencia y de deterioro cognitivo moderado. En forma combinada, este aumento fue 44 % para el primer grupo y de 38 % para el segundo, en relación con los grupos placebo. Esto se tradujo en 85 casos más por 10 mil mujeres-año y fue resultado de 108 casos totales en las mujeres con reemplazo hormonal con estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona contra 81 en el grupo placebo. Para los estrógenos solos estas cifras fueron de 113 y 83, respectivamente (cuadro I).¹⁵

Los hallazgos de otros estudios posteriores a 2002

El estudio denominado *Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer is-it-safe?* cuyos resultados fueron publicados en febrero de 2004, pretendió investigar si la terapia hormonal de reemplazo combinada (estrógeno más una progestina) era segura para las mujeres que habían sufrido previamente cáncer mamario.¹⁶

La variable para medir el efecto fue la aparición de cualquier nuevo evento de este tipo de cáncer e incluyó 434 mujeres, de las cuales 345 fueron seguidas por un promedio de 2.1 años. En el grupo de usuarias de terapia hormonal de reemplazo, 26 mujeres tuvieron al menos un nuevo evento de cáncer mamario contra siete en el grupo control. Como el aumento en el riesgo se consideró inaceptable, el estudio fue suspendido antes de su terminación, en diciembre de 2003.

Million Women Study incluyó 1 084 110 mujeres inglesas de 50 a 64 años, reclutadas entre 1996 y 2001. Sus resultados se publicaron en agosto de 2003. De estas mujeres, aproximadamente la mitad habían usado terapia hormonal de reemplazo con diferentes formulaciones, dosis y vías de administración.¹⁷

Mostraron mayor riesgo de desarrollar cáncer mamario las usuarias actuales que las que habían tenido historia de uso, pero ya no lo empleaban. El riesgo incrementado se observó para estrógenos solos (30 %) y para la combinación con una progestina (100 %), con independencia del tipo hormonal y de su vía de administración.

Controversias generadas

La población estudiada

Women's Health Initiative fue un estudio que incluyó más de 160 mil mujeres de 50 a 79 años, en las que se trataron de definir los riesgos y beneficios de diversas intervenciones para reducir el riesgo de enfermedad coronaria, cáncer mamario y colorrectal y fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Del total mencionado, alrededor de 16 mil constituyeron el grupo observado con la combinación estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona; cerca de 11 mil fueron el grupo para estrógenos equinos conjugados solos.

Sin embargo, la edad promedio de las mujeres en el grupo tratado con estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona fue de 63.2 años y solo una de cada cinco se encontraba en los primeros cinco años posteriores a la menopausia.^{18,15} En otras palabras, se trató de un estudio realizado en mujeres con posmenopausia tardía y casi la totalidad de ellas asintomáticas desde el punto de vista de manifestaciones climatéricas. Bastante similar fue el perfil de las que recibieron estrógenos solos.

Éste no es un asunto menor. Uno de los beneficios más importantes tradicionalmente descritos para el tratamiento hormonal de reemplazo en las mujeres que se encuentran en estas etapas, ha sido la mejoría en la calidad de vida que se obtiene al suprimir el síndrome climatérico y la atrofia del tracto genitourinario, para lo que dicho tratamiento ha demostrado una efectividad indiscutible.¹⁹

Por otra parte, los resultados adversos del estudio, como el incremento en el riesgo cardiovascular y de cáncer mamario invasor, han sido inadecuadamente extrapolados a la totalidad de las mujeres que podrían recibir tratamiento estrogénico de reemplazo independientemente de su edad, lo que ha disuadido a muchos médicos y pacientes a iniciarla cuando hay síntomas de climaterio en la premenopausia o en la posmenopausia temprana.²⁰ No debe olvidarse que dos terceras partes de las mujeres tendrán síndrome climatérico al llegar a este momento y 20 % lo experimentará en forma acentuada o severa con gran disrupción en su bienestar y estilo de vida.

La mortalidad

Vitelio Velasco-Murillo.
Tratamiento con estrógenos
después de 2002

Ambos brazos del estudio se interrumpieron en forma prematura, ya que el correspondiente a la combinación estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona se terminó a los 5.2 años; el de estrógenos equinos conjugados solos a los 6.8, cuando se había planeado una duración de ocho años. Tal decisión en el primer caso fue producto de dos hallazgos: el incremento en los casos de cáncer mamario invasor y a que el índice estadístico global de riesgos y beneficios tomando en cuenta los demás resultados (enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral, tromboembolismo, cáncer colorrectal, cáncer endometrial y fracturas de cadera), fue rebasado al valor preestablecido para el estudio.¹

No obstante, pese al incremento en el número de casos de ciertos eventos adversos, debe destacarse con gran énfasis que no existió diferencia en la mortalidad total entre los grupos tratado con estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona y el que recibió placebo en este brazo del estudio. Por otra parte, se ha discutido que el índice estadístico global de riesgos y beneficios no ha sido validado y que, además, no incluyó resultados que podrían haberlo modificado, por ejemplo: en la determinación del índice solamente se consideró la disminución en el número de fracturas de cadera y no la reducción en otros tipos de ellas como las vertebrales y de antebrazo distal, que en su conjunto agregaban 24 % de disminución en el riesgo de estos eventos desfavorables.¹⁵

La terminación del brazo del estudio con estrógenos solos obedeció al incremento en el riesgo de accidente vascular cerebral y tromboembolismo, pero no a un rebasamiento del índice estadístico global de riesgos y beneficios. Por el contrario, han quedado sujetas a análisis subsecuentes las diferencias paradójicas en ciertos riesgos entre ambos brazos del estudio. En efecto, en el correspondiente a estrógenos solos no se observó incremento en el riesgo de enfermedad coronaria ni de cáncer mamario invasor, hallazgos que requieren un cuidadoso análisis que se encuentra en proceso y que seguirá en el futuro. Desde luego, tampoco aquí existió alguna diferencia de mortalidad entre los grupos de estudio y placebo.

Enfermedad coronaria

El análisis posterior a 2002 sobre los hallazgos del *Women's Health Initiative* respecto a enfermedad coronaria, ha colocado algunos aspectos en el terreno del debate para llevar a cabo una evaluación más detallada de los resultados de dicho estudio y para el desarrollo posterior de investigaciones.

El incremento del riesgo de un primer evento coronario en el grupo de pacientes con estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona fue evidente y significativo en el primer año, pero modesto y no significativo en los años posteriores, además de que el grupo placebo a partir del año seis mostró también incremento en el riesgo. Esto último trae como consecuencia una reducción, aunque no significativa de este último en el grupo de estudio.¹⁵

En alguna medida ha sorprendido que los resultados del *Women's Health Initiative* hayan confirmado los descritos por estudios observacionales previos en relación con el aumento en el riesgo de cáncer mamario y de enfermedad tromboembólica, pero no lo relacionado con enfermedad coronaria. Por ello, no sorprende que algunos autores planteen que se requiere más investigación experimental y directa para dilucidar el efecto estrogénico sobre el sistema cardiovascular.²¹ Esto trae a la discusión la pregunta formulada desde la liberación de los primeros hallazgos del *Women's Health Initiative* en 2002: ¿la adición de progestina podría antagonizar los efectos de los estrógenos equinos conjugados sobre el sistema cardiovascular? Aunque la hipótesis parece lógica y atractiva, la evidencia actual no permite pronunciarse en este sentido.²²

De igual manera siguen vigentes consideraciones hechas hace tres años. La primera es que en el estudio *Women's Health Initiative* se empleó un solo tipo de estrógenos a una sola dosis (estrógenos equinos conjugados 0.625 mg); la segunda consiste en que no ha podido determinarse si los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular eran distintos en las mujeres que recibieron estrógenos solos de las que los recibieron combinados con acetato de medroxiprogesterona, incluida la propia adición de la progestina.²³ Tal vez esto podría explicar los resultados diferentes encontrados en este terreno entre los dos brazos del estudio.

Una observación reciente ha apuntado en este sentido: un grupo de mujeres que recibieron el tratamiento hormonal de reemplazo combinado (estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona) y que simultáneamente estaban recibiendo estatinas, pareció mostrar, según los investigadores del *Women's Health Initiative*, menos eventos adversos coronarios que el resto de la cohorte.¹⁵

Cáncer mamario

Uno de los resultados más conocidos del brazo de terapia hormonal combinada del *Women's Health Initiative*, fue el incremento encontrado en el riesgo de cáncer mamario invasor y que fue uno de las razones principales para su terminación prematura. Este hallazgo quizás no debería llamar tanto la atención puesto que antes de la publicación de los resultados iniciales del *Women's Health Initiative*, informes previos en la literatura habían señalado la posibilidad de mayor frecuencia de ocurrencia de este efecto adverso.²⁴ Además, mucho se ha insistido en que esta población del *Women's Health Initiative*, con edad promedio mayor a los 60 años, eran mujeres con un riesgo claramente mayor de cáncer mamario que usuarias potenciales más jóvenes.

Sin embargo, independientemente de lo anterior, se plantea otro problema: tal incremento se observó con el tratamiento hormonal combinado pero no en el grupo que recibió estrógenos solos. Esos hallazgos mantienen en la mesa del debate dos cuestiones fundamentales:

1. ¿Los progestágenos desempeñaron algún papel en el aumento del riesgo de cáncer mamario invasor?
2. ¿Las hormonas esteroideas femeninas son capaces de iniciar o causar esta complicación?

Respecto al primer punto hay escasa evidencia de estudios controlados y aleatorizados que pudieran contribuir a dilucidar este aspecto. Además, sobre bases fisiológicas se considera que los progestágenos contrarrestan el efecto proliferativo que poseen los estrógenos en el tejido mamario.

Por lo que toca a la segunda pregunta y de acuerdo con la evidencia experimental y clínica actual, se considera que la terapia hormonal de

este tipo no tiene la capacidad para provocar la secuencia de mutaciones celulares que deben ocurrir en forma previa al desarrollo de cáncer mamario invasor. En otras palabras, el consenso por ahora es que las hormonas esteroides son mitogénicas y no oncogénicas.²⁵ De hecho, este último punto se insinúa ya en los propios resultados del *Women's Health Initiative* en donde existió una tendencia significativa al incremento del riesgo de cáncer mamario invasor pero no de cáncer mamario *in situ* en las mujeres que recibieron terapia hormonal combinada. Al respecto conviene mencionar que un interesante estudio de casos y controles efectuado recientemente en el Instituto Mexicano del Seguro Social, en un grupo de mujeres usuarias de terapia hormonal de reemplazo por tres años, no encontró aumento en la incidencia.²⁶

En este punto también requieren algún comentario los hallazgos de los dos estudios adicionales citados: el *Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer is-it-safe?* y *Million Women Study*.

El primero de ellos contribuye a confirmar planteamientos ya efectuados con anterioridad. Las mujeres con cáncer mamario dependiente de estrógenos, como podrían ser las portadoras de genes hereditarios BRCA 1 y BRCA 2,²⁷ aumentan su riesgo de desarrollar cáncer mamario invasor si reciben este tratamiento hormonal. Pese a ello, los resultados de un estudio similar realizado en 378 mujeres suecas en Estocolmo, las cuales recibieron terapia hormonal de reemplazo después del diagnóstico de cáncer mamario inicial, no mostraron diferencia entre casos y controles para el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Por su parte, *Million Women Study* también parece confirmar en sus resultados que el riesgo de cáncer puede ser mayor en quienes reciben terapia hormonal combinada que en las usuarias de estrógenos solos, pero tiene un valor adicional: el incremento encontrado en el riesgo se observó con independencia de la formulación hormonal empleada, la dosis y la vía de administración. Esto favorecería la hipótesis del efecto acelerador del desarrollo de un cáncer mamario preexistente y no detectado como resultado de la utilización de estrógenos, aunque permanece sin aclarar el menor riesgo hallado con estrógenos solos y que también se observó en *Women's Health Initiative*.

Memoria

Vitilio Velasco-Murillo.
Tratamiento con estrógenos
después de 2002

Aunque se puede aceptar que por ahora no existe ninguna evidencia sólida que sostenga un posible beneficio en la esfera cognitiva con la administración de estrógenos, tal y como se encontró en las 4532 mujeres posmenopáusicas de *Women's Health Initiative Memory Study*, el asunto está aún lejos de ser precisado.

Entre las razones argumentadas se encuentran la heterogeneidad de la población estudiada, la edad avanzada al tratamiento que implicaba daños ya establecidos por tratarse de mujeres mayoritariamente en posmenopausia tardía, así como las limitaciones de los instrumentos exploratorios de la función cognitiva que fueron empleados en el estudio y que pudieran haber conducido a limitaciones metodológicas.^{28,29}

Conclusiones

Entre las experiencias más valiosas que se han obtenido con el análisis inicial de los resultados del *Women's Health Initiative*, así como de los que con posterioridad se han efectuado hasta ahora, es que el tratamiento hormonal de reemplazo durante el climaterio y la menopausia requiere el balance individual de los riesgos y beneficios de cada caso en lugar de generalizaciones precipitadas. Curiosamente, esta situación no hace sino reafirmar otro de los principios tradicionales de la medicina clínica: no hay enfermedades sino enfermos, aunque en este caso específico se trate de una condición fisiológica. También nos enseñó la extrema precaución que se debe tener al proponer y aplicar terapias de largo plazo para la prevención y no para el tratamiento de enfermedades ya establecidas, así como la necesidad de someter a escrutinio, una y otra vez, las intervenciones terapéuticas para asegurar, en la medida de lo posible, su efectividad real y sus riesgos.

Frente al cúmulo de dudas existentes y no resueltas a la fecha y las que con seguridad surgirán en adelante, ¿qué puede recomendarse al médico clínico que se enfrenta a la necesidad diaria de tomar decisiones en la atención de las mujeres en climaterio y menopausia?

- El tratamiento hormonal de reemplazo con estrógenos sigue siendo el recurso más efectivo

para suprimir el síndrome climatérico. Por ello puede prescribirse con una seguridad razonable en mujeres que no tengan contraindicaciones absolutas para el empleo de estos fármacos. Ello obedece a que la sintomatología es propia de la perimenopausia y la posmenopausia temprana, etapas de la vida en que hay menos frecuencia de daños a la salud ya establecidos y a que la duración promedio del tratamiento oscila entre 2 a 3 años, periodo para el cual no se ha demostrado un peligro especial.

- Para estos fines se debe considerar una medida de gran valor porque mejora la calidad de vida y el bienestar general de las mujeres que presentan este cortejo sintomático.
- No debe emplearse para la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular, o para disminuir el riesgo de enfermedad de Alzheimer o de Parkinson, ya que no existe evidencia de efecto benéfico sino, por el contrario, de incremento en el riesgo.
- No debe emplearse en mujeres con antecedentes familiares de cáncer mamario o en quienes ya les haya sido diagnosticado, porque existe riesgo de acelerar su desarrollo o recurrencia.
- Aun cuando es indiscutible su efecto preventivo para la osteoporosis posmenopáusica, no debe usarse con estos fines porque requeriría administración prolongada, mayor a cinco años, con el consecuente incremento de otros riesgos para la salud.
- Debe hacerse énfasis en la utilidad de medidas higiénico-dietéticas tales como la alimentación balanceada y suficiente en aporte de calcio, la actividad física sistemática, evitar el tabaquismo y la ingesta excesiva de alcohol, que han demostrado un efecto benéfico en el bienestar general de las mujeres en la posmenopausia.

Referencias

1. 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(3):321-333.
2. Reed SD, Newton KM, Lacroix AZ. Indications for hormone therapy: the post-Women's Health

Initiative era. *Endocrinol Metab Clin Orth Am* 2004;33(4):691-715.

3. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH. Hormone therapy after the Women's Health Initiative. *Climacteric* 2004;7(2):117-119.
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-1712.
5. Ancelin ML, Berr C. Hormonal replacement therapy and Alzheimer's disease. All quiet on the western front? *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003;1(4):251-257.
6. Azoulay C. Menopause in 2004: "hormone replacement therapy" is not what used to be anymore. *Rev Med Interne* 2004;25(11):806-815.
7. Warren MP, Halpert S. Hormone replacement therapy: controversies, pros and cons. *Best Pract Res Endocrinol Metab* 2004;18(3):317-332.
8. Fleming RM. Do women taking hormone replacement therapy (HRT) have a higher incidence of breast cancer than women who do not? *Integr Cancer Ther* 2003;2(3):235-237.
9. McIntosh J, Blalock SJ. Effects of media coverage of Women's Health Initiative Study on attitudes and behavior of women receiving hormone replacement therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(1):69-74.
10. Hoffmann M, Lindh-Astrand L, Ahiner J, Hammar M, Kjellgren KI. Hormonal replacement therapy in the menopause. Structure and content of risk talk. *Maturitas* 2005;50(1):8-18.
11. Hillman JJ, Zuckerman IH, Lee E. The impact of the Women's Health Initiative on hormone replacement therapy in a Medicaid program. *J Womens Health* 2004;13(9):986-992.
12. Haskell SG. After the Women's Health Initiative: Postmenopausal women's experiences with discontinuing estrogen replacement therapy. *J Womens Health* 2004;13(4):438-442.
13. McDonough PG. The randomized world is not without imperfections: reflections on the Women's Health Initiative Study. *Fertil Steril* 2002;78(5):951-956.
14. Mepherson K. Where are now with hormonal replacement therapy? *Reprod Health Matters* 2004; 12(24):200-203.
15. Goldman JA. The Women's Health Initiative 2004—Review and critique. *Medscape General Medicine* 2004. Disponible en: www.medscape.com/viewarticle/483902.
16. Holmberg L, Anderson H. HABITS (Hormonal replacement therapy after breast cancer is-it-safe?) a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363(9407): 410-411.
17. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9832):419-427.
18. Velasco-Murillo V. Terapia hormonal de reemplazo. Consideraciones sobre los hallazgos de 2002. *Rev Med IMSS* 2003;41(4):321-327.

19. MacLennan AH, Boradbent JL, Lester S, Moore V. Oral estrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978.
20. Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa I, Dowlati B, Gomez MS, et al. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause* 2004;11(1):57-61.
21. Vogelvang TE, Van der Mooren MJ, Mijatovic V. Hormone replacement therapy, selective estrogen receptors modulators, and tissue-specific compounds: cardiovascular effects and clinical implications. *Treat Endocrinol* 2004;3(2):105-115.
22. Silvestri A, Gambacciani M, Vitale C, Monteleone P, Ciapponi M, Fini M et al. Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS and tibolone on endothelial function in postmenopausal women with increased cardiovascular risk. *Maturitas* 2005; 50(4):305-311.
23. Smith NI, Heckbert SR, Lemaitre RN, Rozenn NL, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1581-1587.
24. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(10):1558-1568.
25. Wren BG. Do female sex hormones initiate breast cancer? A review of the evidence. *Climacteric* 2004; 7(2):120-128.
26. Basavilvazo-Rodríguez MA, Diaz-Quiroz A, Lemus-Rocha M, Angeles-Victoria L, Zárate A, Hernández-Valencia M. Terapia hormonal de reemplazo y cáncer mamario. Un estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72(1):10-15.
27. Pujol P, This P, Noruzinia M, Stoppa-Lyonnet D, Maudelonden T. Are the hereditary forms of BRCA1 and BRCA2 breast cancer sensitive to estrogens? *Bull Cancer* 2004;91(7):583-591.
28. Aubuchon M, Santoro N. Lessons learned from the Women's Health Initiative: HRT requires a cautious and individualized approach. *Geriatrics* 2004;59 (11):22-26.
29. Prelevic GM, Kocjan T, Markou A. Hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Minerva Endocrinol* 2005;30(1):27-36. 

Vitelio Velasco-Murillo.
Tratamiento con estrógenos
después de 2002

