

## Editorial

# La terapia de reemplazo hormonal es un tratamiento seguro en el manejo de la mujer climatérica

---

En las décadas pasadas se realizaron diversos estudios observacionales que mostraron que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) -por periodos prolongados- se asociaba con una disminución en la frecuencia de dislipidemias, enfermedad cardiovascular y osteopenia, con la ventaja adicional de no producir un incremento significativo en la incidencia de cáncer mamario. Más aún, con base en estas observaciones, se planteó que probablemente la THR disminuiría la incidencia de: infarto de miocardio, fracturas y enfermedad de Alzheimer, lo que sin lugar a duda favoreció la adopción de la THR como una herramienta efectiva en la promoción de la salud de la mujer en el climaterio y la menopausia. Sin embargo, era necesario validar estas observaciones a través de estudios longitudinales.

Por lo anterior, en los últimos diez años se han llevado a cabo estudios aleatorizados, doble ciego, con un número amplio de pacientes. Estos estudios se planearon para tener un seguimiento, de entre cinco y ocho años, pues es de esperar que en este periodo se presenten el mayor número de complicaciones asociadas al uso de THR. Dentro de estos estudios destacan: el *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) en el que participaron mujeres de 67 años de edad y el *Women's Health Initiative Study* (WHI). Este último estudio se diseñó en 1991 y el reclutamiento de mujeres se realizó entre 1993 y 1998, incluyendo a un total de 16,608 mujeres, entre 50 y 79 años. El diseño inicial contemplaba un seguimiento por siete años y se pretendía que terminara en el año 2005.

En julio del 2002, el *Journal of the American Medical Association* publicó un artículo en el que se informó que el WHI sería suspendido por haber encontrado que los riesgos superaban a los beneficios por lo cual no era ético continuarlo. El comité de expertos que vigilaba el desarrollo del WHI encontró 26% más de casos de cáncer de mama invasivo en el grupo con TRH que en el placebo. En números absolutos eran 166 casos de cáncer en el grupo con tratamiento, contra 124 casos en el grupo placebo, lo que representa un riesgo relativo equivalente a 1.26 (IC 95%: 1.0-1.59). De la misma manera el riesgo de infarto fue de 1.41 (IC 95% 1.07-1.85); el de enfermedad coronaria fue de 1.29 (IC 95% 1.02-1.63), entre otros riesgos asociados.

La presentación de estos resultados causó gran conmoción entre la población, pues puso en entredicho la utilización de un tratamiento que puede ser crucial para promover la salud de la mujer al término de su vida reproductiva. Por lo anterior, es muy importante evaluar el significado de los resultados de la evaluación del WHI a 5.2 años de iniciado.

Al evaluar los beneficios de la TRH es necesario tomar en cuenta que las mujeres que son candidatas a recibirla, con frecuencia ya presentan una serie de alteraciones, entre las que se cuentan: obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes. Las cuales incrementan el riesgo de presentar arterioesclerosis, osteoporosis y neoplasias. Por lo que al diseñar estudios encaminados a evaluar la efectividad y seguridad de la

TRH, es necesario, de preferencia, seleccionar mujeres sin patología crónica, o en su defecto, estratificar a las mujeres de acuerdo con su condición basal, a fin de controlar el sesgo que pudiera introducir la presencia de patología preexistente. De la misma manera, también habrá que considerar si la presencia de esta patología requiere tratamiento específico con diversos fármacos como son las estatinas, los fibratos o los antihipertensivos, ya que éstos interfieren con la respuesta a la TRH.

Por otra parte, el climaterio tiene una duración de 20 años (que va de los 45 y 64 años de edad) lo que permite suponer que no todas las mujeres responderán a lo largo de este periodo de la misma manera a un tratamiento universal, como lo es la TRH. De hecho, al ser enfermedades dependientes de la edad, las enfermedades concomitantes mostraban un aumento considerable entre los 50 y 67 años, tanto en los estudios observacionales, como en los aleatorizados. Por esta razón, también es importante iniciar la TRH en etapas tempranas del climaterio.

Considerando los requisitos de diseño antes señalados, y a partir del análisis de las condiciones basales, la calidad del seguimiento y la incidencia de eventos adversos en el WHI se destacan las siguientes limitaciones:

*Edad.* La edad promedio al ingreso al estudio fue de 63.3 años. El 33% de las mujeres tenían entre 50-59 años, 45% entre 60-69, y 21% de 70-79 años. Por lo que en su mayoría se trató de mujeres al término del climaterio.

*Deserción.* Existió un abandono de 42% de las pacientes entre el cuarto y el sexto año de seguimiento, en el grupo con estrógenos equinos conjugados y medroxiprogesterona continua y combinada. En el grupo placebo el abandono fue de 38%. Lo que sin lugar a duda representa una fuente de sesgo. De hecho, la mayor incidencia de cáncer invasivo de mama se presentó en forma significativa a partir del cuarto año, que a su vez fue el periodo cuando se presenta el mayor abandono; pero este resultado no puede ser adecuadamente interpretado por el sesgo que introdujo la deserción diferencial por grupo de tratamiento.

*Alteraciones ginecoobstétricas.* Al ingreso al estudio, 40.5% de las mujeres con TRH presentaban hemorragia uterina anormal; contra sólo 6% en el grupo placebo. Este hecho mostró que no se trataba de un estudio aleatorizado y doble ciego, lo cual lo convirtió en un estudio no controlado.

*Antecedente de uso de THR.* A pesar de su edad al ingreso al estudio, dos terceras partes de las mujeres eran usuarias de TRH por primera vez. La inclusión de mujeres que por primera vez utilizarían la TRH a edades avanzadas, afecta los beneficios de la terapia, ya que existe más frecuencia de enfermedades dependientes de la edad, como son eventos cardiovasculares, trombóticos y neoplásicos.

*Estado de salud preexistente.* Las mujeres incorporadas al estudio presentaban enfermedad preexistente, como lo muestra el hecho de que 1.7% tenían antecedentes de infarto de miocardio, 0.8% accidentes vasculares cerebrales previos, el 0.9% eventos tromboembólicos, 1.3% angioplastias, 2.8% isquemia de miocardio transitoria. El 34.2% presentaba obesidad (IMC > 30), diabetes mellitus en 4.4%, hipertensión 36%, hipercolesterolemia en 12.7%. El 6.6% de las pacientes tenían tratamiento con estatinas y 19% con aspirina.

*Esquema de THR.* El esquema de TRH utilizado consideraba el uso continuo de estrógenos y progestágeno, lo que representa un esquema poco convencional. La asociación del estrógeno y progestógeno en forma continua, tiene la intención de mantener a la paciente sin hemorragia por privación hormonal, y esto implica, un mayor tiempo de progestina que puede disminuir el efecto protector del estrógeno,

por lo tanto, la terapia hormonal tenderá a utilizar menos días los progestógenos, sólo por 12 días cada mes, aunque presenten hemorragia por privación (mensual). Estas consideraciones no fueron tomadas en cuenta en el diseño del WHI.

Las limitaciones antes señaladas han descalificado las conclusiones a las que se llegó con la evaluación del *Women's Health Initiative* (WHI) y **no permiten en este momento descartar a priori la TRH como un tratamiento efectivo y seguro** para el manejo de las mujeres durante el climaterio y la menopausia. Adicionalmente, es necesario rescatar algunas de las lecciones que se derivan de este estudio, entre las más importantes están: que no se debe iniciar la terapia de reemplazo hormonal en el climaterio tardío; que es necesario insistir en la utilización de combinaciones secuenciales de hormonales; y, por último, que la prueba de la efectividad de la THR debe considerar el uso de medicamentos específicos para el manejo de enfermedades concomitantes.

**Dr. Guillermo Federico Ortíz-Luna**

Jefe del Departamento de Climaterio del INPer

**Dr. Jesús Rafael Aguilera-Pérez**

Médico adscrito al Departamento de Climaterio del INPer

**Dr. José Roberto Silvestri-Tomassini**

Médico adscrito al Departamento de Climaterio del INPer

**Dr. Victoriano Llaca-Rodríguez**

Subdirector de Biología de la Reproducción del INPer

**Dr. José Roberto Ahued-Ahued**

Director del Instituto Nacional de Perinatología (INPer)

#### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Waters DO, Alderman EL, Hsia J. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 1-4.
2. The International Menopause Society. Develops consensus clinical recommendations regarding hormone replacement therapy and heart disease. Royal Society of Medicine, London, 2000: 1-8.
3. Durna EM, Wren BG, Heller GZ, Leader LR, Sjoblom P, Eden JA. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. *MJA* 2002; 177: 347-51.
4. Skouby SO. Consequences for HRT following the HERS II and WHI reports: The *primum non nocere* is important, but translation into *quo vadis* is even more essential. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 793-8
5. Nelson HO, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JO. Postmenopausal hormone replacement therapy (Scientific review). *JAMA* 2002; 288: 872-81.
6. Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.



7. Schneider HPG. The view of the International Menopause Society on the Women's Health Initiative. *Climacteric* 2002; 5: 211-6.
8. Morato HL, Morta ME. Comentario preliminar de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio (AMEC) sobre los resultados del Estudio Women's Health Initiative (WHI). *Climaterio* 2002; 5: 206-8.