

## Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI

*Dr. Rafael Molina Vélchez*

Un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego, con la finalidad de evaluar los riesgos y beneficios producidos por los estrógenos conjugados equinos administrados vía oral, combinados o no con el acetato de medroxiprogesterona, y empleados en forma continua como terapia preventiva en posmenopáusicas: el llamado proyecto “WHI” (Iniciativa por la salud de la mujer), ha tenido que ser parcialmente interrumpido a los cinco años de su inicio, al tener el grupo con terapia estroprogestágena cifras de morbilidad superiores a las del grupo control y a los límites de seguridad previamente impuestos (1). Las dos ramas de la investigación, planeada para concluir en el año 2005, arrojaban resultados diferentes. Al añadir el progestágeno a las mujeres con útero, se registró una incidencia de infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, tromboembólicos y de carcinomas mamarios, estadísticamente superior a la de aquellas que recibían placebo, lo que no ocurrió con las histerectomizadas, quienes recibían sólo estrógenos. La evolución de estas últimas, a juicio de los rectores del programa, ha permitido, por el contrario, continuarlo hacia la fecha preestablecida.

Las diferentes cifras de morbilidad del grupo tratado con la combinación de esteroides se consideraron significativamente mayores, aunque al ser llevadas de riesgo relativo a riesgo absoluto individual lucen pequeñas (2). El número de casos de cáncer de mama después de cuatro años fue de 38 vs 30 por 10 000 personas-años, radio de riesgo igual a 1,26, lo que se ha expresado como incremento de 26 %, pero trasladado a 100 mujeres se reduce a 0,08 %. Lo mismo es aplicable a la enfermedad coronaria: 7 casos en exceso por 10 000, que se expresan como un aumento de 22 %; y a los beneficios, también de valor estadístico, representados por una menor frecuencia de carcinoma

colo-rectal —10 vs 16 por 10 000— y tanto de fracturas vertebrales y de cadera como totales —10 vs 15 fracturas de cadera—.

En general, el riesgo superó los beneficios, especialmente cuanto se considera la suma de toda la morbilidad. Ésta tuvo un patrón de distribución en el tiempo variable según la afección: el riesgo de enfermedad cardiovascular asciende tempranamente, desde el primer año, mientras que el de carcinoma mamario muestra una dependencia de más largo tiempo, de efecto acumulativo, y lo hace después de cuatro años. Pero subió sólo la morbilidad, no la mortalidad total, que no tuvo diferencias entre tratamiento y placebo.

El estudio tiene la complejidad de todo lo que trata con grupos humanos. El título de la publicación refiere a “mujeres posmenopáusicas sanas”, pero en los comentarios se habla de “sanas en su mayoría”, y en una de las tablas se nota que 36 % de ellas, tanto en el grupo problema como el de placebo, recibían tratamiento por hipertensión arterial con anterioridad. Más de 30 % tenía un índice de masa corporal por encima de 30 al comienzo de la investigación; 12 % a 13 % tenía hipercolesterolemia que requería tratamiento, y hasta se incluyó un número pequeño con antecedentes de angina, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y trombosis venosa profunda/embolia pulmonar. También se enrolaron usuarias previas de hormonas —usuarias actuales entre ellas—, cuyo 19 % las había tomado entre 5 y 10 años, las que eran evaluadas después de un período de “lavado” o suspensión de tratamiento igual a 3 meses. En otra tabla puede verse que, al ingreso, 20 % tenía un puntaje entre 2 y 5 según el modelo Gail para cuantificar el riesgo de carcinoma de mama. Un buen número de casos fue retirado del estudio, que perdía parcialmente la cualidad de ciego. Son datos a tomar en cuenta, pero

nunca suficientes para tratar de negar los resultados de este ensayo masivo, que tiene el respaldo de la fuerza del método, y que reunió dos grandes grupos de personas muy similares en cuanto a distribución de frecuencia de las características arriba señaladas y otras.

En general, lo que principalmente hace el reporte “WHI” es añadir nueva información sobre descripciones e interpretaciones previamente hechas. El tan comentado “HERS” —ensayo de estrógenos más progestinas en la prevención secundaria de la enfermedad cardio-coronaria de las posmenopáusicas— ya había negado la utilidad de los estrógenos conjugados unidos a la medroxiprogesterona en la prevención secundaria cardiovascular, con un modelo de riesgo terapéutico evidente para el primer año, pero ausente en años posteriores (3). El “WHI” extiende esa negación a la prevención primaria. El incremento de riesgo cardiovascular en nuevas usuarias está descrito en otras investigaciones, como la del llamado “Grupo de Salud Puget Sound” (4) y el “Estudio de Salud de las Enfermeras” (5); así como en el “Proyecto de Drogas Coronarias” (6), con hombres que mostraron elevación del riesgo de infarto de miocardio en los primeros cuatro meses de tratados. Ese problema con terapia reciente ha sido atribuido a los efectos proinflamatorios y protrombóticos de los estrógenos (7,8); a la inflamación se le asigna hoy un rol importante en la fisiopatología de la arterioesclerosis (9).

Sin embargo, el aumento de morbilidad cardio y cerebrovascular no deja de sorprender a los estudiosos del tema, y plantea profundas reflexiones sobre la enorme diferencia con los resultados de los estudios observacionales en humanos, y los experimentales de laboratorio con pequeños animales y primates prehumanos (la hembra de “*Macacus Cynomolgus*”, por ejemplo, ha sido ampliamente investigada), en los cuales, se argumenta ahora, el fin del trabajo no era evaluar la morbilidad ni la mortalidad, sino puntos intermedios de la fisiopatología probablemente involucrada en el desarrollo de las enfermedades. Los dos tipos de investigación afirmaban la capacidad protectora de los estrógenos y las mezclas estro-progestágenas (aunque el progestágeno contrarrestara en algún grado el beneficio estrogénico) contra la cardio-angioesclerosis. En marzo de 2002, apenas cuatro meses antes de conocerse el informe “WHI”, la Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo salía con un trabajo procedente de la Clínica Mayo —Rochester, Minnesota—, cuyos resultados,

basados en autopsias de mujeres, eran: que existe una correlación entre el “status” estrogénico y el contenido de calcio de las arterias coronarias; que ese contenido, el área media de las placas arterioescleróticas y la relación calcio/área de placa son mayores en las posmenopáusicas no tratadas con estrógenos que en las tratadas; que tanto el calcio coronario como de área de placas varía significativamente con la edad en las posmenopáusicas no tratadas, mas no en las tratadas ni en las premenopáusicas; y que el calcio medio, pero no la placa, es mayor en las que reciben terapia de reemplazo que en las premenopáusicas. La conclusión de los autores, de la División de Endocrinología, el Departamento de Medicina Interna, el de Patología y el de Investigación en Ciencias de la Salud, fue que los estrógenos pueden enlentecer el progreso de arterioesclerosis en las mujeres (10).

En cuanto al carcinoma de mama, la diferencia entre los grupos del “brazo” suspendido del “WHI” está dada por tumores invasivos, lo que de acuerdo al conocimiento actual sobre esa patología habla a favor de que eran lesiones preexistentes con respecto a la terapia probada. La posible relación entre terapia de reemplazo y tumor maligno de mamas ha dado lugar a interpretaciones opuestas. Hay innegables argumentos extraídos de experimentos “*in vitro*” para apoyar el papel de los estrógenos en la oncogénesis de células epiteliales mamarias (11,12); pero en clínica y epidemiología humana el tema no se ha visto tan claro. En 1996, Speroff opinaba que cualquier influencia, de existir, debería ser pequeña (13); y en el año 2000, el concepto de un comité especial del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos —“ACOG”—, era que no existía consenso sobre ello, que resulta difícil evaluar riesgos relativos bajos, colocados entre 1 y 2, sobre los que pudieran actuar factores de confusión; que de lo que se estaba seguro era que los progestágenos añadidos no aportan mayor protección, y que ni la historia familiar positiva para cáncer ni la personal de enfermedad benigna incrementan el riesgo (14).

Que aumenten los carcinomas mamarios en las mujeres tratadas con estrógeno más progestágeno, y no en las que reciben estrógeno solo, apoya lo ya sugerido: que la progesterona y los progestágenos, contrario a lo que ocurre con el epitelio endometrial, no son antiproliferativos del epitelio mamario durante la segunda fase del ciclo menstrual, sino al contrario, estimulantes de la proliferación, lo que explica que no protejan contra la formación y

crecimiento de los tumores asociados a terapia estrogénica de largo plazo, sino que más bien contribuyan a su desarrollo (15-17). La máxima actividad proliferativa de los epitelios mamarios de una mujer menstruante no ocurre durante la fase folicular, cuando las concentraciones sanguíneas de progesterona no llegan a 1 ng/mL, mientras que las de estrógenos pasan de 200 ó 300 pg/mL, sino en la luteal, con estrógenos muy disminuidos respecto a lo anterior y progesterona entre 10 y 20 ng/mL. Sin embargo, aquí también se abre la brecha entre los hallazgos *in vitro* e *in vivo*: la progesterona, según algunos bien planeados estudios, no induce proliferación, puede más bien oponerse al crecimiento de células epiteliales mamarias en cultivo o implantadas a ratones atímicos (18-20).

En 1999, un extenso análisis retrospectivo de 52 705 mujeres con carcinomas de mama versus 108 411 controles, concluyó que después de 5 o más años de terapia de reemplazo, el riesgo relativo es de 1,35; comparable al del retardo en la edad de aparición de la menopausia, disminuye con cada año de suspensión del tratamiento y se coloca cerca de la desaparición a los cinco (21). El riesgo a los 5 años de uso es consistente con los resultados del "WHI". Pero también se ha reportado que mueren menos las mujeres cuyos cánceres están precedidos de hormonoterapia (22), lo que se ha atribuido a sesgo en la selección de personas más sanas (23), más educadas y disciplinadas, que buscan medicina preventiva y se someten con periodicidad a exámenes, y a que los tumores dependientes de terapia hormonal son histológicamente más diferenciados y, por ende, menos invasivos (24,25).

No cabe duda de que la exposición prolongada a estrógenos predispone al tumor mamario; para que se desarrolle éste es importante el factor tiempo, además, con mucha probabilidad, del factor dosis. En la mujer no tratada tal aseveración se apoya en el hecho de que la prolongación del intervalo pubertad-menopausia es factor de riesgo; y en el ensayo "WHI", el incremento de riesgo se manifiesta después de los primeros cuatro años de tratamiento. Antes de ese período, la frecuencia de cáncer de mama, como punto final de evaluación, no mostraba diferencia con el grupo placebo. Puede resumirse el problema planteado diciendo que los estrógenos y algunos de sus metabolitos se relacionan con algunas etapas de desarrollo del epiteloma de mama, pero las asociaciones en clínica humana son complejas: la relación se ha visto en grupos específicos de mujeres, pero no puede predecirse el riesgo de una

mujer en particular (25).

La prematura interrupción del "WHI" y la publicación de sus resultados en la prensa legó antes de la aparición formal en una revista médica, han sacudido la opinión, tanto del público general como del ambiente profesional y académico, proliferando en el último las declaraciones, advertencias y recomendaciones de las respectivas sociedades científicas. Todas coinciden, con algunos detalles diferentes para algunas, en reconocer la validez de este programa, que refuerza lo que se ha llamado "la jerarquía de los ensayos epidemiológicos", en cuyo tope se colocan los aleatorios y controlados (26). La Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela y otras corporaciones de especialistas del país han llevado su opinión a la prensa.

Después del "WHI", la tendencia general es a reducir las indicaciones de los estrógenos y combinaciones estroprogestágenas, que siguen como recurso de primera línea para el síndrome vasomotor perimenopáusico y la atrofia urogenital por hipoestrogenismo, y como una opción válida (entre otras, igualmente valiosas, y hasta superiores para muchos) en la prevención de la osteoporosis que sigue la menopausia normal o prematura. La mayoría no acepta ya la indicación preventiva para otras afecciones crónicas, como las cardio-angiopatías, y hay consenso en limitar el tratamiento prolongado en el tiempo, reservándose la administración a corto plazo, menos de 4 ó 5 años, aunque no puede negarse el riesgo aumentado temprano de patología vascular. Sin embargo, opiniones de expertos como Stevenson y Whitehead, siguen considerando la terapia de largo plazo "como parte del manejo de mujeres con particulares factores de riesgo cardiovascular", usada "para una mejor calidad de vida", y llaman la atención sobre la necesidad de aumentar el conocimiento de los posibles efectos en la prevención de la demencia, cuyos reportes previos califican de estimulantes (27).

Pero por encima de muchas cosas, es de notar lo citado por el mismo grupo redactor del informe "WHI" (1) y reconocido por los editorialistas de la revista de la "American Medical Association" - "JAMA"- (2): los resultados se refieren a un solo régimen terapéutico, dos esteroides combinados, administrados todos los días por vía oral, a dosis específicas; y no pueden ser extrapolados al grupo con estrógenos solos, ni a combinaciones de otros estrógenos, con otros progestágenos, usadas por otras vías y a dosis diferentes. Cabe citar aquí que ciertos estudios asignan a los progestágenos una

acción biológica capaz de contrarrestar algunos de los efectos beneficiosos de los estrógenos, especialmente en el sistema cardiovascular (26,28-30). Ensayar diversos progestágenos pudiera ofrecer mejores perspectivas, como ensayar dosis bajas de estrógenos, conjugados equinos u otros.

Continúa su curso la rama del “WHI” correspondiente a estrógenos conjugados equinos solos en histerectomizadas y se considera una prioridad de la investigación clínica evaluar nuevas modalidades terapéuticas. Hasta obtener otros conocimientos, extraídos de protocolos de estudio metodológicamente confiables, lo prudente parece ser restringir el uso de las combinaciones estroprogestágenas a períodos cortos (aunque no hay consenso sobre cuánto tiempo, lo que da lugar a demasiada elasticidad de interpretación) e individualizar el tratamiento de la mujer menopáusica escogiendo entre varias alternativas. Necesario es traer a discusión un punto poco tratado por la pléyade de declaraciones y advertencias posteriores al artículo del “JAMA”: los diferentes hipoestrogenismos que afectan mujeres jóvenes (las disgenesias gonadales representan el caso extremo) y la menopausia prematura, patológica o quirúrgica, sobre cuya consideración como factor de riesgo cardiovascular (observación antigua y todavía aceptada de la epidemiología), susceptible de intervención con estrógenos, no conocemos publicaciones negativas. Al fin y al cabo, como ya se ha dicho tantas veces, no se debe caer en el pánico ni llegar a la fobia ante los estrógenos. En estado natural, las hormonas sexuales son mensajeros químicos de la vida; es cuestión de racionalizar su uso terapéutico, bajo la guía de médicos ginecólogos entrenados en endocrinología, de endocrinólogos iniciados en los temas de la reproducción, o de ambos unidos a otros necesarios especialistas.

“*Post scriptum*”: Después de haberse enviado estas notas a la Revista, el 23 de octubre, el “*United Kingdom Medical Research Council*” (“Consejo para la Investigación Médica del Reino Unido”) ordenó interrumpir el ensayo conocido como “WISDOM”, una investigación internacional acerca de los efectos de los estrógenos en la posmenopausia, por razones “científicas y prácticas” (“*Lancet*”, 2 de noviembre 2002). El “*British Medical Journal*”, que al saberse la decisión sobre el “WHI” comenzó a recibir contradictorias cartas electrónicas en torno a qué podía o debería hacerse con el “WISDOM”: unas

que llegaban a recordar los caminos de la naturaleza, los cuales según el remitente no habían llevado a nadie a “morir de menopausia”; y otras que expresaban la esperanza por la continuación del estudio y reclamaban colocar como excepciones para negar la indicación preventiva cardiovascular a la falla ovariana primaria y el síndrome de Turner, ha seguido como tribuna de la controversia (para citar sólo un ejemplo). En un artículo del “JAMA” (Zandi PK, et al; noviembre 2002) se ha sugerido que los estrógenos confieren beneficios preventivos del Alzheimer, y se ha anunciado que en Estados Unidos no se suspenden las investigaciones sobre condiciones cerebrales degenerativas. Es prudente reconsiderar las indicaciones de estrógenos y progestágenos, así como limitar el tiempo de administración, pero hay puntos sobre los cuales no existe acuerdo todavía. Queda mucho por ver.

#### REFERENCIAS

1. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333.
2. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002;288:366-367.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, Forberg 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;280:605-613.
4. Heckbert SR, Weiss NS, Psaty BM. Hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary heart disease (Carta al editor). *JAMA* 1999;281:795-796.
5. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormones and recurrence of coronary events in the Nurses’ Health Study (Resumen). *Circulation* 1999;100:I-871.
6. Wenger NK, Knatterud GL, Canner PL. Early risks of hormone therapy in patients with coronary heart disease (Carta al editor). *JAMA* 2000;284:41-43.
7. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: The postmenopausal estrogen-progestin interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-722.
8. Luyer MDP, Khosla S, Owen WG, Miller VM. Prospective randomized study of effects of unopposed estrogen replacement therapy on markers of coagulation and inflammation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3629-3634.
9. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. N

## EDITORIAL

- Engl J Med 1999;340:115-126.
10. Christian RC, Harrington S, Edwards WD, Oberg AL, Fitzpatrick LA. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1062-1067.
  11. Russo J, Hu YF, Tahin Q, Mihaila D, Slater C, Lareef MH, et al. Carcinogenicity of estrogens in human breast epithelial cell. *APMIS* 2001;109:19-32.
  12. Russo J, Lareef MH, Tahin Q, Hu YF, Slater C, Ao X, et al. 17 $\beta$ -Estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem & Moll Biol* 2002;80:149-162.
  13. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87:445-545.
  14. ACOG committee opinion. Hormone replacement therapy with previously treated breast cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2000;69:67-71.
  15. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:17-35.
  16. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton LA, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-491.
  17. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan P, Pike M. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer: Estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:328-332.
  18. Laidlaw IJ, Clark RB, Howell A, Owen AW, Potten CS, Anderson E. Estrogen and progesterone stimulate proliferation of normal human breast tissue implanted in athymic nude mice. *Endocrinology* 1995;136:164-171.
  19. Clark RB, Howell A, Anderson E. Estrogen sensitivity of normal human breast tissue in vivo and implanted into athymic nude mice: Analysis of the relationship between estrogen-induced proliferation and progesterone receptor expression. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:121-183.
  20. Russo J, Ao X, Grill C, Russo IH. Pattern of cells positive for estrogen receptor  $\alpha$  and progesterone receptor in relation to proliferating cells in the mammary gland. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:217-227.
  21. 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;350:1047-1059.
  22. Jernstrom H, Fernández J, Ferno M, Olson H. Hormone replacement therapy before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients. *JAMA* 1999;281:2091-2097.
  23. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy: Are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996;143:971-978.
  24. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: Results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999;281:2091-2097.
  25. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276-285.
  26. Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
  27. Stevenson JC, Whitehead MI. Hormone replacement therapy. Findings of women's health initiative trial need not alarm users. *BMJ* 2002;325:113-114.
  28. Clarkson TB. Progestogens and cardiovascular disease: A critical review. *J Reprod Med* 1999;44 (Supl 2):180-184.
  29. Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Meirik O. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestogen preparations with therapeutic indications. *Lancet* 1999;354:1610.
  30. Sitruk-Wake R. Progestins and cardiovascular risk markers. *Steroids* 2000;65:651-658.

## Comunicado

de las Sociedades Científicas Médicas que suscriben el presente documento

Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela  
Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis  
Sociedad Venezolana de Mastología  
Sociedad Venezolana de Medicina Interna  
Sociedad Venezolana de Cardiología  
Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo  
Fundación Venezolana de Menopausia y Osteoporosis

A la opinión pública, al gremio médico y a las autoridades sanitarias en relación a la Terapia Hormonal de Reemplazo

Las Sociedades Científicas que suscriben el presente comunicado, reunidos el 02 de agosto de 2002, para analizar los resultados del “Women’s Health Initiative Study” (WHI), publicado en el Journal of the American Medical Association (JAMA) el 17 de julio de 2002 y otros estudios relacionados con los riesgos y beneficios de la Terapia Hormonal de Reemplazo (THR), hacen la siguiente aclaratoria:

1. La THR no debe ser indicada como tratamiento o prevención, primaria o secundaria, de la enfermedad cardiovascular.
2. Cuando la THR se indique para el tratamiento de los síntomas y para mejorar la calidad de vida de la mujer posmenopáusica, será a corto plazo.
3. Quienes ya estén recibiendo la THR no deben suspender el tratamiento sin antes consultar con su médico, quien reevaluará la indicación.
4. El médico encargado del cuidado de la salud de la mujer posmenopáusica, debe estar en conocimiento de los riesgos y beneficios de la THR, los cuales debe discutir con su paciente. Todas las evidencias disponibles deben ser incluidas en la toma de decisión que se basará en las necesidades individuales de cada paciente.
5. Aquellas candidatas a recibir THR deben ser cuidadosamente estudiadas. Esto incluye consideración de factores de riesgo, examen ginecológico y cardiovascular, mamografía de alta resolución y pruebas de laboratorio pertinentes. Por estas consideraciones, la THR no debe ser automedicada.
6. La THR debidamente individualizada, a las dosis recomendadas, con el correcto y periódico control, ha demostrado ser una opción válida para mejorar y mantener la calidad de vida y el bienestar de aquellas mujeres que lo ameriten.