

Revisión de los riesgos y beneficios de la TH usada poco después de la menopausia

Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. Am J Epidemiol 2009; 170:12-23. Level of evidence: I.

Abstract copyright © Oxford University Press. All rights reserved. Used with permission.

PRENTICE RL, MANSON JE, LANGER RD, ET AL.

El análisis posterior de los resultados de los estudios randomizados del (1993-2004) Women's Health Initiative de estrógenos equinos conjugados, con o sin medroxiprogesterona acetato, enfocándose en beneficios vs. riesgos en salud entre mujeres quienes iniciaron terapia hormonal pronto, después de la menopausia. Los datos del estudio observacional del Women's Health Initiative (1993-2004) fueron incluidos en algunos análisis para una precisión adicional. Los resultados se presentan aquí para enfermedad cardíaca coronaria, ECC, incidente, ACV, tromboembolismo venoso, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer endometrial o fractura de cadera; muerte por otras causas; una suma de índice global; cáncer total; y otras mortalidades. Los riesgos de peligro para cáncer de mama y cáncer total fueron comparativamente más altos ($p < 0.05$ entre mujeres que iniciaban terapia hormonal más cerca de la menopausia, para ambos regímenes. Entre estas mujeres, el uso de estrógenos equinos conjugados parece producir elevación de tromboembolismo venoso y ACV y reducción de fracturas de cadera. Los resultados de estrógenos más progestinas entre mujeres que iniciaron el uso poco después de la menopausia fueron similares para tromboembolismo venoso, ACV y fracturas de cadera pero también incluyeron evidencia de elevaciones mayores en cáncer de mama, cáncer total, e índice global. Estos análisis proveen poco soporte a la hipótesis de efectos favorables entre mujeres quienes iniciaron uso de estrógenos cerca de la menopausia, para enfermedad cardíaca coronaria o beneficios de salud vs. los índices de riesgo considerados.

Comentario 1. Aquí tenemos otra publicación de los investigadores del Women's Health

Initiative (WHI) tratando de responder la pregunta de si el uso de terapia hormonal (TH) con un simple sí o no. Ellos usan datos combinados de los estudios randomizados (que fueron preventivos y no terapéuticos) con datos selectos del estudio observacional para decir que hay poco soporte para iniciación temprana de TH para funciones de protección cardiovascular u otros beneficios de salud vs. riesgos. Ello también usa el infame no validado "índice global". Los investigadores de nuevo concluyen no, como inicialmente lo hicieron en la publicación del WHI en el 2002. Esto es después de la muy demorada y muy publicitada publicación por los mismos investigadores, que combinando el estudio de estrógenos solos (TE) y el estudio estrógenos más progestina (TEP), estratificando las mujeres por edad desde la menopausia. Este informe mostró RR para enfermedad cardiovascular (ECV) de 0.76 en mujeres de menos de 10 años de menopausia, también como una tendencia por los efectos de TH de una mortalidad total muy favorable en mujeres más jóvenes con RR de 0.70 (edades entre 50-59 años)¹.

Esta publicación de Prentice y col. no cambia las implicaciones para la práctica clínica. Primero y más que todo, creo que las mujeres no vienen a un consultorio sin cálculo matemático de qué tanto podrían sufrir con sus síntomas menopáusicos o no- ellas quieren evaluación, tratamiento seguro y un enfoque en su propia calidad de vida personal. Después ellas pueden estar interesadas en un tratamiento preventivo a largo plazo, en el contexto de sus valores y agendas personales.

Este análisis no agrega a la literatura existente en términos de conocer riesgos, particular-

mente tromboembolismo venoso (recordar, la mayoría de los riesgos asociados con TH permanece en la categoría rara). En el 2003, después de la liberación de los datos cardiovasculares adjudicados, se estableció que la TH no aumenta la ECV, mortalidad o ACV en mujeres de 50 a 59, aún más, el único grupo que mostró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo ECV fue en mujeres de 20 o más años de menopausia².

La última línea es que la hipótesis de sensibilización a los estrógenos como cardioprotectores tiene aún que ser estudiada en la misma población en la cual esta hipótesis fue generada. Se espera que el estudio ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) dará información adicional. A pesar de los resultados, la calidad de vida de las mujeres, individualmente permanece más importante, y el estudio WHI no examinó adecuadamente esta variable tan relevante. Además y muy importante, los riesgos de TH permanecen en los dominios de riesgo de otras terapias comúnmente usadas.

Holly L. Thacker, MD, FACP, CCD, NCMP
Director,
Associate Professor Cleveland Clinic Lerner
College of Medicine at Case Western Reserve
University
Cleveland, OH Women's Health Center
Cleveland Clinic
Chair, NAMS Professional Education Committee

Referencias

1. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Post-menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.

Comentario 2. Esta, la publicación más reciente del grupo del WHI, de nuevo examina los posibles efectos del uso temprano vs. tardío del uso de los defectuosos resultados del WHI. La evaluación de los resultados de los sujetos del WHI en los que fueran típicamente usuarias de TH en menopausia temprana continúa sufriendo de las fallas de diseño del WHI; específicamente, la limitación de la población del estudio en el que 10% tenía síntomas al momento de la randomización. Los síntomas menopáusicos ocurren en casi todas las mujeres peri y postmenopáusicas normales e indica una falta no compensada de estrógenos; ello es curado con TH. No hay razón para creer que la población del WHI fue tomada de una cohorte que puede ser usada para desarrollar explicación de envejecimiento y menopausia normales, dejando sólo los efectos de la TH en esas mujeres. Esto es verdad a pesar de cualquier intento de superar los problemas de poder estadístico con la cohorte más joven y el evidente pobre estado de salud de las mujeres "normales" del WHI¹.

Parece ser el momento para que los investigadores del WHI acepten el hecho de los errores de diseño del WHI que invalida las conclusiones acerca del valor de la TH en mujeres normales con menopausia temprana, a pesar de cómo ellos han sido finalmente analizados, y comenzar a analizar las mujeres correctas.

Frederick Naftolin, MD, PhD, FACOG, FRCOG
Professor of Obstetrics and Gynecology
Director, Reproductive Biology Research
Co-Director, NYU Interdisciplinary Program in
Menopause Medicine
New York University School of Medicine
New York, NY

Referencia

1. Tan O, Harman SM, Naftolin F. What can we learn from design faults in the Women's Health Initiative randomized clinical trial? *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009;67:226-229.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* en el periodo septiembre/octubre

- Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:860-869.

Este estudio reporta la calidad de vida relacionada con la salud en 7 casos de seguimiento en el Study of Women's Health Across the Nation, un estudio prospectivo de mujeres entre 42 y 52 años al ingreso. La transición menopáusica mostró poco impacto en el cambio de calidad de vida relacionado con la salud ajustado por los síntomas, condiciones médicas y estrés.

- Brown DE, Sievert LL, Morrison LA, Reza AM, Mills PS. Do Japanese American women really have fewer hot flashes than European Americans? The Hilo Women's Health Study. *Menopause* 2009;16:870-876.

Este estudio muestra que aunque las mujeres japonesas-americanas en Hawai reportaron menos fogajes en un cuestionario que las Europeo-americanas, no hay una diferencia significativa de las europeo-americanas en la frecuencia de los fogajes objetivamente medidos usando monitoría de conductividad de la piel en laboratorios ambulatorios, ni en la frecuencia de fogajes reportados diariamente durante el período de monitoría. Esto sugiere que la diferencia étnica en los fogajes reportados fueron debidos, en gran parte, a sesgos de reportes basados en aspectos culturales.

- Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Microdose transdermal estrogen therapy for relief of vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:877-882.

Microdosis (0.014 mg/día) de estradiol transdérmico, comparado con placebo, alivió los síntomas vulvovaginales en 12w1 mujeres postmenopáusicas tratadas por 12 semanas.

- Loprinzi CL, Diekmann B, Novotny PJ, Stearns V, Sloan JA. Newer antide-

pressants and gabapentin for hot flashes: a discussion of trial duration. *Menopause* 2009;16:883-887.

Se hizo un análisis de datos de pacientes individuales de estudios clínicos publicados que evalúan el gabapentin o uno de los antidepresivos más nuevos. Estos estudios, los cuales tenían datos de fogajes durante una semana después de la línea de base, a las 4 semanas y también a las 6 y 12 semanas, apoyaron que los resultados vistos a las 4 semanas eran similares a los de las 6 y 12 semanas.

- Svartberg J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Vaso-motor symptoms and mortality: the Rancho Bernardo Study. *Menopause* 2009;16:888-891.

En esta cohorte basada en la población de una comunidad de mujeres menopáusicas, las sudoraciones nocturnas se asociaron con un riesgo reducido de muertes en los siguientes 20 años, independiente de múltiples factores de riesgo incluyendo uso de hormona en la actualidad o anteriormente.

- Cheng MH, Wang SJ, Yang FY, Wang PH, Fuh JL. Menopause and physical performance-a community-based cross-sectional study. *Menopause* 2009;16:892-896.

La menopausia es un predictor independiente de disminución de la fuerza muscular y el equilibrio.

- Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause* 2009;16:897-906.

Este estudio clínico prospectivo, randomizado, controlado con placebo, en fase 3 examinó los niveles de dehidroepiandrosterona sérica y 11 de sus metabolitos durante 3 meses de administración diaria de óvulos de dehidroepiandrosterona. Los esteroides séricos medidos con espectrofotómetro de masas validado para buenas prácticas de laboratorio, permanecen invariables o dentro de rangos normales en mujeres postmenopáusicas.