Bases para el tratamiento hormonal de mujeres durante la menopausia y después*

Recibido para publicación: junio 17 de 2010. Revisado y aceptado: julio 12 de 2010

Declaración realizada por el Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia

Las comunicaciones recientes sobre el tratamiento con estrógenos o con estrógenos más progestágenos y la protección cardiaca, el riesgo de cáncer de mama y el envejecimiento cerebral han producido mucha confusión y preocupación entre las mujeres, la comunidad médica y la prensa. Las acciones que la Administración de Alimentación y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y otros Comités Nacionales de Seguridad de Medicamentos, como la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA), en respuesta a los datos publicados del estudio Women's Health Initiative (WHI)[1-3] y el estudio Million Women Study (MWS)[4], también han causado preocupación. El Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) ha sometido a consideración las declaraciones presentadas en su Cuarto Taller de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS), en diciembre de 2003, revisado la información disponible de estudios observacionales, ensayos clínicos randomizados (RCT) e investigaciones pre-clínicas, y desea indicar lo siguiente:

- El estudio WHI es el más reciente de los RCT destinados a comprobar la validez de los efectos cardioprotectores de la terapia hormonal (TH) demostrados en estudios observacionales. Otros incluyen el estudio HERS (sobre terapia sustituva con estrógenos/progestágenos y el corazón) y el ERAS (estudio de aterosclerosis y sustitución con estrógenos), que utilizaron el mismo régimen hormonal y que tenían en común la premisa de que el estudio de las mujeres que comienzan TH bien pasada la transición menopaúsica era un marco aceptable para este objetivo. Esta declaración también cuestiona la validez de estos RCTs. Debido al potencial inductor de la TH sobre el cáncer de mama, se incluyó también en nuestras consideraciones, el MWS[4], un reciente análisis de cohorte prospectivo. Se sugieren bases para la práctica clínica acerca de la TH para las mujeres a partir de la transición menopaúsica.
- El WHI es un RCT continuo sobre los efectos de la TH en mujeres entre 50 y 79 años. Pocas de estas mujeres estaban en los primeros años críticos de la menopausia. Los resultados completos de este estudio no estarán disponibles durante algún tiempo. Al final del quinto año, el consejo de monitorización independiente de la seguridad de medicamentos dió por finalizado el brazo del estudio realizado con estrógeno más progestágeno debido a un aparente aumento en el riesgo de cáncer de mama y un aparente índice global adverso. Los factores incluidos en el índice, además del riesgo de cáncer de mama, eran enfermedad coronaria, infarto y embolia pulmonar. *Aunque los resultados del mayor estudio no estarán disponibles hasta dentro de algún tiempo, un subsiguiente análisis del WHI del periodo completo de los 5 años ha demostrado ya que no hay un incremento*

* Se podrá encontrar información más detallada y bases en *The Health Plan for he Adult Woman: Management Handbook,* que será publicado en nombre de la IMS por Parthenon Publishing en mayo de 2004. Director Ejecutivo: Mrs Jean Wright PO Box 687, Wray, Lancaster LA2 8WY, UK. Tel.: +44 15242 21190 - Fax: +44 15242 22596 - e-mail: jwright.ims@btopenworld.com

estadísticamente significativo del riesgo de cáncer de mama y que el aparente riesgo cardiovascular en el quinto año había tenido lugar debido más a una bajada transitoria en los índices de estas enfermedades en el grupo de placebo que a una subida en el grupo con estrógenos más progestágenos 1. De todas formas, la falta de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tras el estudio completo del WHI hace que las conclusiones en cuanto al valor de la TH sean inciertas y devalúan o invalidan las conclusiones de la publicación inicial que han tenido tantas implicaciones clínicas.

- Se ha revisado la aplicabilidad general de los resultados de los RCTs como el del brazo del WHI con estrógenos + progestágenos, el del HERS[5] o del ERAS[6]. *La publicación del WHI indicaba que, por su diseño, las mujeres con sintomatología se limitaron a un ~10% de la población del estudio[7]. Los estudios HERS y ERAS, por su diseño, excluían a mujeres jóvenes. La media de edad en los estudios WHI, HERS y ERAS era de 63.3, 67 y 65 años respectivamente[1,5,8]. Los resultados en una población así no pueden, y no deben, generalizarse a mujeres distintas a las del estudio (por ejemplo mujeres jóvenes al comienzo de la menopausia). Las mujeres de la parte del estudio* con estrógenos más progestágenos tenía una edad media de 63.3 y llevaban, de media, 12 años de postmenopausia (13 años desde su último periodo). Pocas de esas mujeres (~10%) estaban en los 5 primeros años críticos de la menopausia[8].
- El estudio MWS es un estudio observacional de mujeres inglesas que se ofrecieron voluntarias para un programa nacional revisión mamaria. Indicaba que todos los tipos de TH inducen un aumento del riesgo de cáncer de mama, comenzando desde el primer año de uso. Además, el riesgo desaparece después de 1 a 5 años de la retirada del tratamiento. La aparición de un riesgo significativo durante el primer año sugiere que el aumento de cáncer de mama provenía de un sesgo observacional y no inducido por el uso de las hormonas[4,9].
- Al considerar las diferencias aparentes entre los resultados de los estudios observacionales positivos que inspiraron los actuales RCT y los negativos hallazgos de los mismos, el Comité Ejecutivo ha identificado importantes diferencias entre las poblaciones experimentales en los dos tipos de estudios distintos, que fueron descuidados durante la minuciosa evaluación de los resultados. *En los estudios observacionales, las hormonas fueron prescritas para mujeres en la transición menopaúsica, la mayoría de ellas sintomáticas, y que tenían por lo general 55 años o menos al comenzar el tratamiento. Por el contrario, en los tres RCT, la TH se comenzó a los 55 o incluso más tarde en el 89% de los casos*[7,8]. En general, las mujeres de los estudios observacionales eran principalmente pacientes en la transición menopaúsica que buscaban ayuda con la sintomatología de la deficiencia hormona, mientras las mujeres de los RCT eran, por el diseño, reclutadas tras haber pasado de largo la época de estos síntomas, indicando una situación de fisiológica alterada que podía llevar a diferencias en los resultados. *En resumen, la edad y condición de los sujetos no soporta el argumento de que el WHI es un estudio primario de prevención cardiovascular o que estuviera estudiando la TH de la misma manera que los estudios observacionales.* Más bien, el WHI es un RCT sobre los efectos de un particular tratamiento combinado de estrógeno + progestágeno en mujeres de edad avanzada, muchas de las cuales habrán padecido trastornos vasculares sub-clínicos y cardiovasculares en la época en la que comenzaron el ensayo[10]. Esta es una diferencia importante entre los estudios observacionales que mostraron un efecto cardioprotector de la TH y los RCT que no consiguieron demostrar el efecto cardioprotector.
- Un análisis monitorizado del estudio WHI mostró que tenía un poder de medición para detectar un efecto cardioprotector estrogénico temprano diez veces inferior al del indicado en el estudio observacional Nurses Health Study[8,11].

- Como es práctica común para la aplicación de los resultados de los RCT, los resultados del WHI no pueden ser generalizados a poblaciones para las que no fue diseñado el estudio. Esta exclusión de comparaciones atañe a los resultados de la TH en ensayos observacionales en mujeres con sintomatología de la transición menopaúsica cuando comenzaban dicha TH. *Por lo tanto, los únicos estudios válidos de la TH en el área de cardioprotección de mujeres en la transición menopaúsica son los estudios epidemiológicos y observacionales que generalmente están de acuerdo con los estudios de laboratorio y de animales, y que indican el efecto cardioprotector del estrógeno iniciado en mujeres durante la transición menopáusica.*
- La posibilidad de que la TH actual produzca un aumento de cáncer de mama no ha sido clarificado ni por el estudio WHI ni por el MWS y permanece sin resolver.

En resumen: Los RCT constatados hasta ahora no indican si los tratamientos actuales con estrógeno o estrógeno + progestágeno comenzados durante la transición menopaúsica (la mayor parte de su uso) son efectivos como prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares o de cualquier otra enfermedad relacionada con la falta a largo plazo de esteroides sexuales.

Por lo anteriormente expuesto, el Comité propone las siguientes bases para las mujeres durante el climaterio:

I. Los RCT disponibles no tienen valor estadístico para comprobar los resultados de la TH comenzada durante la transición menopáusica. *Por la falta de nueva información importante sobre el tratamiento hormonal en mujeres que padecen menopausia, el Comité Ejecutivo recomienda la continuación de la presente praxis global, incluyendo el uso de estrógeno más progestágeno, o estrogéno sólo en el caso de mujeres histerectomizadas, para el alivio de los síntomas menopáusicos o urogenitales, para evitar el desgaste de hueso y fracturas y la atrofia del tejido conectivo y epitelial.* Los posibles beneficios clínicos en la prevención cardiovascular y el sistema nervioso parecen posibles pero tienen que ser confirmados.

II. *No hay nuevas razones para dar limitaciones prohibitivas en cuanto al plazo del tratamiento, incluyendo el abandono arbitrario de TH en mujeres que comenzaron la sustitución durante la transición menopáusica y permanecen sin síntomas con la TH.* Juzgando por la acelerada tasa de episodios cardiovasculares tras menopausia prematura[12,13] y la pérdida de cardioprotección tras el abandono de la TH[11], este abandono puede resultar incluso dañino. *Cada paciente debe ser aconsejado conforme a los datos actuales de los riesgos y conocer los beneficios de la TH para que pueda tomar de forma apropiada, e informada, una decisión individual sobre continuar o abandonar el tratamiento.* Estas discusiones pueden ser parte de los análisis anuales del riesgo-beneficio que se realizan a cada paciente y en el contexto de un estudio puntual de mamografía o cáncer genital.

III. *Aunque el riesgo de complicaciones de la TH sigue siendo un tema clínico importante, no hay bases generales que aplicar excepto indicar que la TH, especialmente el uso de estrógeno más progestágeno se ha asociado a un pequeño incremento absoluto de trombosis venosa y embolia pulmonar, un aparente pequeño aumento absoluto de cáncer de mama y reducción de cáncer colorectal y fracturas de hueso*[1,3]. Estos temas siguen estando abiertos a la discusión entre paciente y doctor. Ninguna de estas generalidades imposibilitan la revisión periódica de los sistemas fisiológicos mencionados, independientemente de la decisión de comenzar o continuar con la TH. *Sin embargo, el cáncer, las enfermedades metabólicas, vasculares y la distrofia cerebral no son preocupaciones exclusivas de las mujeres que sigue la TH sino para todas las mujeres que han dejado atrás le época reproductiva.*

IV. El uso de hormonas / sustitutos hormonales como parte del cuidado de la población de edad será un tema de creciente importancia para ambos sexos. Están surgiendo guías sobre el manejo del aumento de la vida y la calidad de vida:

a. *La prevención, no el tratamiento, es el objetivo más viable.* El uso de hormonas / sustitutos hormonales debe ser parte de una

estrategia global que incluye el cambio de estilo de vida y otras medidas preventivas, especialmente el abandono del tabaco y el abuso del alcohol[14].

b. *No hay evidencia de que la TH sea beneficiosa para las enfermedades existentes de corazón o demencia, pero el comienzo del TH durante la transición menopaúsica parece que protege contra complicaciones del climaterio como fracturas y enfermedades vasculares*[15]. Esta conclusión está basada en estudios observacionales e investigación pre-clínica, puesto que no hay RCT adecuados dirigidos a mujeres que comienzan el tratamiento durante la transición menopáusica.

c. *Deberían establecerse las dosis apropiadas y efectivas para que cada sistema fisiológico sea tratado/protegido. La dosis y el régimen de TH debe individualizarse.* Las mujeres menopáusicas o postmenopáusicas mayores necesitan menos dosis que las más jóvenes.

d. *El efecto de la vía de administración también ha de estudiarse.* Debe evitarse el efecto del primer paso de la terapia oral, especialmente para aquellas mujeres con factores de riesgo aumentados de trombosis venosa. Se precisa de más datos a largo plazo sobre resultados clínicos en vías de administración no orales.

e. Los diferentes regímenes y tipos de TH no tienen los mismos efectos sobre el tejido o el metabolismo y no deberían agruparse juntos como si tuvieran un solo efecto común.

f. *La progesterona / progestágenos sólo se necesitan para la protección del endometrio.* Este riesgo se tiene que equilibrar con los efectos que puede haber en otros tejidos o en el metabolismo. Los sistemas intrauterinos pueden aportar algunas ventajas. El papel de la progesterona, de los progestágenos y de las diferentes vías de administración es otro tema para estudio.

g. Puede ser beneficiosa la combinación de hormonas con otros tratamientos.

h. *Las evidencias de estudios de población no se pueden generalizar en pacientes individuales.* Sin embargo, tales evidencias pueden servir de guía general a la hora de tomar decisiones clínicas, en cuyo caso se debe hacer un énfasis en el riesgo absoluto en vez del riesgo relativo.

Hay una abundancia de evidencia en experimentos pre-clínicos que apoya estos datos[16]. Se debe animar la investigación clínica, tanto los estudios observacionales y RCT. La calidad del diseño experimental es todavía un factor clave en la evaluación y aplicabilidad de incluso los mayores *RCT*[9]. En relación con esto, el Comité Ejecutivo de la IMS apoya el anuncio de la liberación inmediata de la base de datos completa del brazo con estrógeno + progestágeno del estudio WHI y del MWS para que sea revisado independientemente.

La IMS apoya particularmente el avance de la investigación sobre el efecto de las hormonas en el sistema vascular, musculo-esquelético y nervioso, así como el papel de las hormonas y de los compuestos hormonales en la carcinogénesis y su prevención. Estamos enfrentándonos a una marea de hombres y mujeres post-reproductivos. Además de la prevención a través de cambios del estilo de vida y el control de la dieta, la TH parece una herramienta importante en la prevención de enfermedades y en el mantenimiento de la calidad de vida en esta población; por lo que debe ser tema de investigación continúa (febrero 13, 2004).

H.P.G. Schneider, *Presidente*, A. Pines, S. O.Neill, F. Naftolin, D.W. Sturdee, M. Birkhäuser, M.P. Brincat, M. Gambacciani, K.K. Limpaphayom, S. Palacios, N. Siseles, D. Tan.

"Esta Declaración realizada por el Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia está publicada en Climacteric 2004;7:8.11".

Referencias

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women.s Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321-333.

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.

3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003;289:3243-3253.

4. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362: 419-427.

5. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998;280:605-613.

6. Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-529.

7. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-1854.

8. Naftolin F, Taylor HS, Karas R. Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone Therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004: in press.

9. Shapiro S. Effects of hormone replacement therapy on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence. In Schneider HPG, Naftolin F, eds. *Climacteric Medicine. Where Do We Go?* Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society. London: Parthenon Publishing, in press, 2004.

10. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003;10:8-12.

11. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:933-941.

12. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone treatment and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-1775.

13. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:525-530.

14. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000;343:530-537.

15. Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, et al. Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Atherosclerosis* 2003;168:91-98.

16. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary atherosclerosis by 17ß-estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990;10;1051-1057.