

La pérdida de la R

MARCO GAMBACCIANI*, ANDREA RICARDO GENAZZANI**

RESUMEN

Diferentes líderes de opinión han modificado su posición después del artículo del WHI, el cual también ha llevado a cambios en la terminología. De hecho, algunos colegas ahora se refieren a la prescripción de hormonas en la menopausia como la Terapia Hormonal (TH), en lugar del mundialmente usado Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH). ¿Por qué han descartado el término Reemplazo? Las razones para este cambio semántico, y de acuerdo a nuestro concepto, relevante, son oscuras pero creemos que este cambio no es correcto. Sin embargo, tenemos la impresión que TH puede ser un término “ políticamente correcto” después de los resultados del estudio WHI.

El concepto de reemplazo reside dentro del concepto de individualización, ajustado a las diferentes dosis de acuerdo a los síntomas y necesidades prevalentes. En este artículo se analiza por los autores la inconveniencia de cambiar el nombre de TRH por el de TH.

Palabras clave: Perdida R, menopausia.

ABSTRACT

Different opinion leaders have modified their position following the WHI paper, which has also led to a change in terminology. In fact, some colleagues are now referring to hormone prescription in postmenopausal women as ‘hormone therapy’ (HT), instead of the common and widely used Hormone Replacement Therapy (HRT).

The reason for this semantic change are obscure, but we believe that this change is incorrect. We are under the impression that HT had become “the political correct term” after the results of the WHI trial.

The concept of replacement refer to the choice of the dose, type and combination required and depend of the symptoms and necessities of the patients. This article analyze, by the authors, the inconveniences of changing the term HRT by the term HT.

Key Words: Missing R, menopause.

La publicación de los datos del Women’s Health Initiative (WHI) ha generado una serie de reacciones de alarma en el medio, el público en general y los médicos. El resultado final es que hoy las mujeres menopáusicas están miedosas acerca del uso de hormonas. Los médicos invitan a sus pacientes a suspender el tratamiento y frecuentemente prescriben las llamadas terapias alternativas. Sin embargo, nosotros tenemos que aclarar que los cambios en la práctica clínica no se justifican por los resultados del WHI. Primero, los resultados en términos de cáncer de mama no son alarmantes, puesto que el aumento del riesgo es más bajo que lo esperado². De hecho, en el WHI, el tratamiento hormonal resultó en un riesgo

de peligro de cáncer de mama de 1.26, en un IC 95% que incluye el 1.0 (1.0 a 1.59) y por lo tanto no estadísticamente significativo. Con relación al riesgo cardiovascular, debemos considerar que la mayoría del IC 95% ajustado para eventos cardiovasculares, incluye el 1.0 y son, de nuevo, no estadísticamente significantes. Además, debemos considerar la selección de los pacientes y las dosis de hormonas prescritas³. El hecho es que un rango de regímenes eficientes de hormona está disponible en cada uno estudiado para un diferente tipo de paciente. Como endocrinólogos ginecológicos necesitamos poner los resultados del WHI en perspectiva y proveer un manejo global correcto de los años postmenopáusicos, que

son relevantes las diferencias biológicas entre nuestras mujeres de 50 años y sus madres de 80 años de edad³.

Diferentes líderes de opinión han modificado su posición después del artículo del WHI, el cual también ha llevado a cambios en la terminología. De hecho, algunos colegas ahora se refieren a la prescripción de hormonas en la menopausia como la Terapia Hormonal (TH), en lugar del mundialmente usado Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH). ¿Por qué han descartado el término Reemplazo? Las razones por este cambio semántico, y de acuerdo a nuestro concepto, relevante, son oscuras pero creemos que este cambio no es correcto. Sin embargo, tenemos la impresión que TH puede ser un término “políticamente correcto” después de los resultados del estudio WHI.

Parece ahora que un grupo de colegas tienen problemas con los resultados del WHI y son menos liberales en las indicaciones y prescripción de hormonas después de la menopausia.

Se ha sugerido, de hecho, que las hormonas deberían ser prescritas por el menor período de tiempo posible y solamente en mujeres que sufren de síntomas vasomotores severos. De otro lado, en este defectuoso estudio, la TRH fue dada a todas luces como una terapia. El WHI no trató de ser, un estudio de la menopausia sino que fue diseñado para determinar si las hormonas podrían tener utilidad en la prevención de enfermedades en la mujer vieja. El diseño de este estudio realmente no tiene en cuenta el concepto de reemplazo y en alguna forma de buenas prácticas clínicas³. Nos gustaría explicar nuestra dura posición y por qué debemos conservar la “R”.

Diferentes cuerpos internacionales establecen ahora la necesidad de personalizar la terapia después de la menopausia de acuerdo a las características y necesidades personales. Como ginecólogos endocrinólogos, nosotros siempre hemos individualizado nuestras terapias mucho antes de la publicación del WHI³.

La personalización implica que la prescripción de las hormonas tenga en cuenta una serie de variables personales: edad, tiempo de menopausia, síntomas, necesidades, preferencias y otras características de una mujer en especial. Estamos conscientes que, por definición, prescripción significa terapia. El concepto de reemplazo, sin embargo, se refiere a la escogencia de la dosis, tipo y combinación requeridas para el bienestar de una paciente individualmente.

Después de la menopausia las mujeres no están completamente repletas de estrógenos. Las mujeres postmenopáusicas son deficientes de estrógenos en un grado variable (relativo al estado postmenopáusico). La extensión y la relevancia de esta privación y sus efectos en los diferentes tejidos, órganos y aparato, depende del tiempo de la menopausia, tipo

de menopausia y peso corporal. La necesidad de terapia estrogénica diferiría de acuerdo no sólo de la cantidad absoluta de los estrógenos endógenos (principalmente 17 β estradiol) sino también de los requerimientos personales (impredecibles). Esta es la razón por la cual algunas mujeres son sintomáticas y experimentan fogajes o cambios de ánimo, mientras otras van a ser osteoporóticas, y otras nunca van a sufrir una secuela evidente.

Esto depende de las características personales y de la “línea basal” de estrógenos individual de una mujer en particular. La línea basal de estrógenos y, por lo tanto, la sensibilidad a la privación de estrógenos es diferente para un tejido dado y/o un órgano (cerebro, hueso, corazón). Esto implica que una mujer en particular en diferente fase postmenopáusica tiene su requerimiento particular de estrógenos. La cantidad de estrógenos que debería administrarse (reemplazarse, en el sentido corriente), es diferente si los síntomas y signos de la privación estrogénica ocurre en el período postmenopáusico temprano o tarde en la vida.

Aquí es donde el concepto de reemplazo y no de cura aparece si el clínico decide prescribir hormonas. El ente de reemplazo estrogénico es el centro de la personalización. No estamos hablando de dos fijas, como si las hormonas fueran prescritas para curar una enfermedad. La menopausia no es una enfermedad. La cantidad de 17 β estradiol que uno puede prescribir, por ejemplo, puede variar de 0 a 0.5, 1, 2, hasta 4 mg/día, u otras dosis de acuerdo a otros tipos y rutas de administración de administración de estrógenos, ya sea oral, transdérmico, intranasal o intramuscular. Así, puesto que cualquier prescripción de hormona en la postmenopáusica es un “plus” a la producción endógena, esta simplemente debe reemplazar la cantidad que se pierde con la falla del ovario. La cantidad mínima requerida para producir la respuesta clínica deseada es la “mejor” dosis a prescribir. El concepto de reemplazo (un punto de referencia en la medicina del climaterio) reside dentro del concepto de individualización, ajustado a las diferentes dosis de acuerdo a los síntomas y necesidades prevalentes. La TRH tiene sus indicaciones también como sus contraindicaciones y no es la panacea para todas las mujeres. Además, debemos resaltar que las hormonas no son drogas y que no pueden ser prescritas como si fueran drogas. El término terapia hormonal o TH, por otra parte, está en la línea de que las hormonas son drogas. La prescripción de terapia hormonal en la práctica clínica sigue reglas que son opuestas a las usadas en un estudio clínico randomizado. Estas reglas pueden, obviamente, no ser aplicables a un mega-estudio como el WHI³. La práctica clínica común, puede no reproducirse en un estudio que incluye una multitud de mujeres postmenopáusicas consideradas todas como iguales, con rangos de edad de 30 años (las mujeres incluidas en el WHI estaban entre los 50-79 años de edad).

En el WHI, mujeres de 80 años fueron tratadas con las dosis de hormonas estudiada y probadas para una mujer 30

años más joven^{4,5}. Esto significa que madre e hija fueron tratadas con la misma dosis de hormonas. Nosotros sabemos que las mujeres por encima de los 70 años son difícilmente vistas (y consideradas menos candidatas para TRH) por el ginecólogo⁶. Además, debemos considerar que la escogencia de métodos estadísticos pueden parcialmente influir en la interpretación de los resultados y principalmente su explicación a los medios y al público⁷. Una gran parte de la comunidad clínica y científica ha sido impactada: el considerado “Gold Standard” de la investigación clínica, el ensayo clínico randomizado, dió los últimos resultados del efecto de las hormonas en las mujeres menopáusicas. Sin embargo, los ensayos randomizados controlados, como todos los diseños de estudios, tienen limitaciones que pueden explicar resultados dispares.

Trudy Bush discutió las limitaciones de los ensayos randomizados controlados en un excelente artículo⁸. Probando la misma hipótesis (si el tamoxifeno podía prevenir el cáncer de mama), los estudios controlados randomizados en mujeres tratadas con placebo o tamoxifeno llegaron a conclusiones totalmente diferentes.

Por lo tanto, ¿es el diseño del estudio el medio por el cual se descubre la verdad? La misma revisión genera otra pregunta: ¿un diseño opuesto de un estudio (estudios observacionales vs. estudios clínico randomizados), terminan en datos conflictivos sobre la TRH y la enfermedad cardíaca. Una abrumadora evidencia preclínica, experimental y observacional muestra un efecto protector de la terapia estrogénica sobre la enfermedad cardíaca, diferente a los estudios randomizados. Dos grandes preguntas surgen de esta observación: Primero, ¿puesto que los estudios observacionales reflejan la selección de los sujetos tratados, es relevante la selección de los pacientes? Segundo, ¿puesto que los estudios clínicos randomizados no se ajustan para la dosis y el tipo de tratamiento, es la selección de la dosis y el tipo de terapia en últimas relevante? De acuerdo a nosotros, ambas preguntas encuentran respuestas positivas. En la típica mujer del WHI, el envejecimiento y la degeneración arteriosclerosis puede haberse contrapropuesto con el potencial efecto protector de los estrógenos sobre el endotelio. El efecto de disminución de lípidos y el efecto directo sobre la pared de los vasos de los estrógenos, puede haber sido anulado por su, ya bien establecido, efecto pro coagulante.

Este efecto prevalente puede explicar el riesgo relacionado de eventos coronarios y tromboembólicos con la TRH en la población del WHI en los primeros meses de tratamiento. A la luz de los datos sobre ACV, demás considerar que un tercio de las mujeres del WHI eran hipertensas y en una gran proporción de ellas no fueron tratadas adecuadamente⁹. En nuestra práctica, nuestro sentido común clínico nos ha llevado siempre a evaluar antes la hipertensión y cuando esté indicado, durante la TRH.

Así pues, ¿dónde estamos ahora? Creemos que los nuevos datos nos deben urgir a revisar nuestro concepto sobre

los efectos generales de la TRH. Un simple estudio, aún siendo uno randomizado, no se puede constituir en evidencia y no puede establecer recomendaciones para las sociedades científicas.

Necesitamos poner toda la evidencia en una perspectiva comprensiva. Ha llegado el tiempo de dejar atrás las interpretaciones erróneas y la sobrevaloración de estudios individuales, sacando conclusiones firmes de los últimos resultados que están en conflicto con resultados previos, como evidencia sólida. Esta actitud nos ha metido en un túnel oscuro.

Aunque obtenidos de un estudio randomizado prototipo, los resultados del WHI son cuestionables e inciertos. Estos datos no pueden definitivamente extrapolarse a mujeres perimenopáusicas más sanas. Un estudio mirando los efectos de un régimen dado de TRH por definición, no puede incluir una población con un rango de edad de 30 años, incluyendo sujetos obesos y con otros factores de riesgos diferentes para enfermedades cardíacas coronaria, tales como hipertensión.

Todas estas mujeres no pueden ni deben ser tratadas con el mismo régimen de TRH. En la vasta mayoría de las mujeres del WHI descritas como sanas, ningún clínico hubiera prescrito la medicación usada en el WHI adecuada para mujeres perimenopáusicas sanas de 50 años, pero altamente cuestionable para una mujer de 79 años, obesa y sufriendo de hipertensión. ¿Puede esta política considerarse como un procedimiento correcto y seguro? Creemos que ninguno de los médicos del mundo, aún antes de la publicación del WHI, difícilmente le prescribirían a una señora de 80 años la dosis “estándar” de TRH. En la práctica clínica, ningún médico escogería esta clase de combinación para mujeres ancianas, particularmente con las características clínicas de las participantes en el WHI.

En efecto, los clínicos usualmente aplican el concepto de personalización en términos de dosis, tipos, rutas de administración, combinaciones y fórmulas en el mercado. Por tal razón, nosotros tenemos una variedad de productos, diferentes dosis, combinaciones y fórmulas en el mercado. Tenemos estrógenos en tabletas, inyecciones, parches, cremas y preparaciones intranasales y vaginales. Podemos escoger entre varios progestágenos y viene más. Sabemos que la progestina puede hacer la diferencia en términos de cardioprotección, efecto en las mamas y en interacciones neuroendocrinas. Esto significa que las Compañías Farmacéuticas están obligadas a ofrecer diferentes preparaciones que satisfagan los requisitos del mercado, originado por las necesidades de las mujeres. Aún más importante, las hormonas no están destinadas a curar. La TRH, por definición, puede prevenir o retroceder los efectos de la privación de estrógenos. Cuando una enfermedad está ya establecida, el papel de las hormonas es secundaria a otros agentes específicos, por ejemplo, las drogas para el aparato cardiovascular (estátinas, beta bloqueadores etc) o para los huesos (bisfosfonatos, Raloxifeno).

En conclusión, nosotros creemos que el término TH no sólo es inadecuado sino incorrecto, puesto que la menopausia no es una enfermedad y no puede ser tratada como tal. Así que, por favor, conservemos la R.

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: 321- 333.
2. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9-12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy. *Climacteric* 2001; 4(3): 181-193.
3. Genazzani AR, Gambacciani M. A personal initiative for women's health: to challenge the women's health initiative. *Gynecol Endocrinol* Aug 2002;16(4): 255-257.
4. Bush TL, Espeland MA, Mebane-Sims I. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Introduction. *Control Clin Trials* Aug 1995;16(4 Suppl):1S-2S.
5. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995; 273(3):199-208.
6. Gambacciani M, Rosano GM, Monteleone P, Fini M, Genazzani AR. Clinical relevance of the HERS trial. *Lancet* 2002;360 (9333): 64.
7. McDonough P.G. The randomized world is not without its imperfections: reflections on the Women's Health Initiative Study. *Fertil Steril* 2002; 78: 951-956.
8. Bush T. Beyond HERS: some (not so) random thoughts on randomized clinical trials. *Int J Fertil Womens Med* Mar-Apr 2001;46(2): 55-59.
9. Wassertheil-Smoller S, Anderson G., Psaty B.M, et al. Hypertension and Its Treatment in Postmenopausal Women. Baseline Data ---from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000; 36:780-789.