

LOS RIESGOS DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA COMBINADA SUPERAN LOS BENEFICIOS

TRADUCCIÓN DE UNA REVISTA COCHRANE, TRADUCIDA Y PUBLICADA EN LA BIBLIOTECA COCHRANE



1. 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 : 321-33.

2. Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002;288: : 321-3.

3. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). JAMA 2002 ;288:49-57.

4. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. . Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease . Ann Intern Med 2002, Aug 20 ;137(4): 273-84.

5. Laine C. Postmenopausal hormone replacement therapy: how coul we have been so wrong? . Ann Inter Med 2002;137: : 290-1.

6. Nicol-Smith L. Casualty, menopause, and depression: a critical review of the literature . BMJ 1996;313 (7067): :1229-32.

7. Palacios S. Unidades de Menopausia . Med Clin (Barc) 1994;102 :772-4. Asociación Española para el estudio de la Menopausia (AEEM). THS, sin riesgos a cor to plazo . JANO on line 2002; <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla.23/7/2002>.

ARTÍCULO RECIBIDO: 05-12-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 18-12-08

OBJETIVO

Valorar riesgos y beneficios globales de las terapias hormonales en mujeres postmenopáusicas sanas.

MÉTODO

Ensayo aleatorio y controlado de base comunitaria que incluyó a 16.608 mujeres postmenopáusicas, con útero intacto y edades comprendidas entre 50 y 79 años, asistentes a 40 centros médicos estadounidenses entre 1993- 1998. Las mujeres fueron captadas por correo tras difundir en los medios de comunicación campañas de concienciación. De todas ellas, 8.506 recibieron diariamente 0,625 mg de estrógeno equino (CEE) y 2,5 mg de acetato de progesterona (MPA). Al grupo control se suministró un placebo. El seguimiento tenía lugar cada 6 meses a través de entrevistas y cuestionarios autoadministrados, siendo obligatorio acudir a la clínica anualmente. Todos los datos se recogieron en formularios estandarizados por personal cualificado. La monitorización formal comenzó en el otoño del 1997, esperando hacer un análisis final en el 2005 después de una media de unos 8,5 años de seguimiento.

RESULTADOS

Se determinó un índice global que incluía enfermedades a las que el tratamiento con estrógenos más progestágenos podría afectar, como la aparición temprana de enfermedad coronaria, cáncer de mama invasivo, ictus, embolismo pulmonar, cáncer de endometrio, cáncer colorectal, fractura de cadera o muerte debida a otras causas. No se tuvieron en cuenta otras enfermedades o medidas que pueden verse afectadas

por esta terapia como diabetes, patología de la vesícula biliar, calidad de vida o función cognitiva. El 31 de mayo del 2002 se suspendió de manera anticipada porque los efectos adversos excedieron el límite establecido, siendo el tiempo medio de seguimiento de 5,2 años.

En el momento en el que el ensayo clínico fue detenido, el riesgo relativo estimado con un intervalo de confianza del 95% fue el siguiente: enfermedad coronaria 1,29 (1,02-1,63) con 286 casos; cáncer de mama 1,26 (1,00-1,59) con 290 casos; ictus 1,41 (1,07-1,85) con 212 casos; embolias pulmonares 2,13 (1,39-3,25) con 101 casos; cáncer colorectal 0,63 (0,43-0,92) con 112 casos; cáncer de endometrio 0,83 (0,47-1,47) con 47 casos; fractura de cadera 0,66 (0,45-0,98) con 106 casos y muerte por otras causas 0,92 (0,74-1,14) con 331 casos. El incremento en el número de cáncer de mama invasivo, enfermedad coronaria, ictus y embolismo pulmonar en el grupo de estrógenos más progestágenos comparado con el placebo, no fueron compensados por las reducciones en el número de fracturas de cadera y de cáncer colorectal.

CONCLUSIONES

Los riesgos de la terapia hormonal combinada con CEE y MPA superaron los beneficios tras 5,2 años de seguimiento en mujeres postmenopáusicas estadounidenses. Los datos encontrados no avalan el uso masivo de este tratamiento ni su prescripción para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular o de otras enfermedades crónicas.

Financiación: The National Heart, Lung, and Blood Institute financia el programa WHI. Wyeth-Ayerst Research proporcionó la medicación del estudio (activa y placebo). Conflicto de intereses: Dr. LaCroix es investigador en dos estudios de osteoporosis financiados separadamente por Merck y Pfizer. Dr. Jackson es investigador en un estudio de osteoporosis financiado por Merck y un estudio de hormonas en la líbido de las mujeres financiado por Procter & Gamble Pharmaceuticals.

Correspondencia: Jacques E. Rossouw, MBChB, MD, Division of Women's Health Initiative, National Heart, Lung, and Blood Institute, 6705 Rockledge Dr, One Rockledge Ctr, Suite 300, MS/7966, Bethesda, MD 20817 (e-mail: rossouw@nih.gov); Garnet L. Anderson, PhD, Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview AVE N, MP-1002, PO BOX 19024, Seattle, WA 98109-1024 (e-mail: garnet@whi.org).

COMENTARIO

La Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) es probablemente uno de los temas de salud que más artículos, editoriales y notas de prensa han suscitado en los últimos meses. En concreto desde julio cuando se publicó el artículo que da origen a este comentario (1).

Unos pocos días antes habían sido publicados los resultados del ensayo clínico HERS donde se constata que la THS combinada no es mejor que el placebo en la prevención de patología coronaria (2). Posteriormente, en agosto, la revista *Annals of Internal Medicine* publica un metaanálisis cuyos resultados ponen de manifiesto que la THS no muestra beneficio en la prevención ni primaria ni secundaria de

las enfermedades cardiovasculares (3).

La difusión de estos resultados por los medios de comunicación ha llevado a actitudes y comentarios contrapuestos. La revista *Annals of Internal Medicine* publica una editorial en agosto en cuyo título plantea "¿cómo nos hemos podido equivocar tanto?" en referencia a la THS (4). En la misma línea, la US Preventive Services Task Force está modificando las recomendaciones sobre la THS en vista de las últimas evidencias.

En nuestro país y durante mucho tiempo desde las sociedades médicas e incluso desde los medios de comunicación, se ha instado con frecuencia a la mujer a que "exija" estos tratamientos "altamente beneficiosos" y sin "efectos secundarios". Sin embargo, cuando se habla de dar tratamiento a las mujeres menopáusicas ¿de qué síntomas o cuadros se está hablando?

Los trastornos depresivos han sido y son, unos de los que con más frecuencia se asocian a la menopausia defendiéndose el efecto "tónico mental" de los estrógenos. En 1996 el *BMJ* publicó un metaanálisis donde se ponía de manifiesto que no hay un incremento de la depresión tras la menopausia y que ésta tiene la misma frecuencia que en otras edades (5).

Muchas han sido las voces que se han elevado demandando también que este tratamiento se administrara con carácter preventivo (6) y esto a pesar de que las principales organizaciones en materia de actividades preventivas, Canadian y US Task Force, desaconsejaban la utilización de los mismos de forma rutinaria.

Tras la publicación de estos estudios diferentes autoridades han defendido la utilidad de estos tratamientos a corto plazo. Así la Asociación Española para el estudio de la Menopausia (AEEM) ha asegurado que, basándose en los resultados del estudio WHI publicado, el uso de la THS durante 2-3 años tiene importantes beneficios en la mujer postmenopáusica en cuanto al alivio de síntomas típicos como los sofocos y la atrofia vaginal (7).

Es cierto que el ensayo se paralizó en mayo del 2002 tras 5,2 años de seguimiento pero en la publicación se recogen resultados que no se pueden pasar por alto. Dos años después del inicio del ensayo ya se observaron pequeños pero consistentes efectos adversos en cardiovasculares y en el índice global y a los tres años del inicio se informó de un aumento de infarto de miocardio, de ictus y de trombosis venosa en el grupo tratado, aunque el balance riesgo beneficio no estaba claro y se decidió continuar.

Parece evidente que hasta que nuevos resultados de otros ensayos en marcha inclinen la balanza hacia uno u otro lado es aconsejable tener prudencia y, sobre todo y como siempre, dar información a las mujeres a las que se ofrece este tratamiento. Quizás ellas prefieran ser las que decidan.

DRA. ISABEL RUIZ P.

Escuela Andaluza de Salud Pública.
Granada.

DRA. MARÍA JOSÉ BERMEJO P.

Residente Medicina Preventiva.
Hospital Virgen de las Nieves.
Granada.