



Area de Atención Primaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

Vol. I Nº 9 AÑO 2004

SITUACION ACTUAL DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA.

Realizado por: González Sánchez JM .Farmacéutico
Atención Primaria Gerencia Melilla.

A principios de los 90, el American College of Physicians, basándose en estudios observacionales, recomendaba la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) a mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria o aquellas mujeres con alto riesgo de "padecerla"(1). Por otra parte, basándose también en estudios observacionales, la THS ha sido durante años el tratamiento de elección en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. El uso de la THS en las mujeres postmenopáusicas se ha ido extendiendo en la práctica médica.

Los resultados de nuevos estudios hacen replantearse este tipo de tratamiento, en mujeres postmenopáusicas tratadas con THS en prevención primaria y secundaria de enfermedades crónicas.

ENSAYOS CLINICOS

En 1998 se publicaron los resultados del HERS(2), primer ensayo clínico aleatorizado de la THS en prevención secundaria de la enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas, que incluía 2.763 mujeres seguidas por un periodo de 4,1 años. Las conclusiones fueron **que no existían diferencias significativas entre los grupos control y experimental en ninguno de los eventos cardiovasculares analizados.**

En julio de 2002 se han publicado los resultados del estudio HERSII(3), que es un estudio de seguimiento de 2,7 años de las pacientes que participaron en el ensayo HERS. Tras 6,8 años de tratamiento, se ha observado que la THS no reduce el riesgo de eventos coronarios.

Las conclusiones del HERSII establecen que la THS no debe utilizarse para la reducción del riesgo coronario en mujeres con enfermedad coronaria.

En este mismo mes de Julio de 2002(el día 9) y a través de la versión electrónica de la revista JAMA, se han dado a conocer los primeros resultados de un ensayo clínico llevado a cabo en el marco de un proyecto de investigación norteamericano(4) conocido como Iniciativa para la Salud de las Mujeres (Women Health Initiative (WHI)). El objetivo del ensayo-randomizado y controlado- era examinar el beneficio y riesgos del tratamiento hormonal sustitutivo en una población de aproximadamente 17.000 mujeres postmenopáusicas sanas en Estados Unidos.

-El ensayo tuvo que ser suspendido de forma prematura, tras un tiempo de seguimiento medio de 5,2 años, al constatar que el grupo de pacientes tratadas con un preparado conteniendo estrógenos conjugados (0,625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg), presentaba un riesgo global incrementado de experimentar efectos adversos y en particular de cáncer de mama invasivo, en comparación con el grupo tratado con placebo.

-Las dos principales variables de medida en el ensayo fueron la enfermedad coronaria y el cáncer de mama invasivo. El riesgo de enfermedad coronaria se incrementaba durante el primer año de uso en las mujeres tratadas con tratamiento hormonal sustitutivo, frente a las mujeres tratadas con placebo. De igual forma, el riesgo de cáncer de mama se incrementaba a lo largo de los años de uso.

-Además, el ensayo evaluó varias variables secundarias. Así, el riesgo de accidente cerebrovascular y embolismo pulmonar eran mayores en el grupo tratado con tratamiento hormonal sustitutivo. Por el contrario, este grupo presentó un riesgo menor de aparición de cáncer colorectal, cáncer de endometrio o de sufrir una fractura de cadera que el grupo tratado con placebo, lo que indica un efecto protector del tratamiento hormonal.

-Las estimaciones de riesgo relativo que proporciona el estudio, representan un cambio muy pequeño cuando se expresan como riesgos absolutos. Así, de 10000 mujeres tratadas con estrógenos y progestágenos, el número adicional de mujeres por año que podrían desarrollar las enfermedades en cuestión sería de 7 para enfermedad coronaria, 8 para embolismo pulmonar, 8 para infarto cerebral y 8 para cáncer de mama. De igual forma, el número de mujeres en que se evitaría la aparición de enfermedad sería de 6 en el caso de cáncer colorectal y de 5 para la fractura de cadera. Evaluando todos los desenlaces de forma global, el grupo tratado con tratamiento hormonal sustitutivo presentó un exceso de riesgo de sufrir 19 eventos adversos (de cualquier tipo) por 10000 mujeres tratadas durante un año.

Posteriormente se ha publicado un metanálisis y una revisión sistemática que consta de varios metanálisis que incluyen los ensayos HERSII y WHI, presentando los siguientes resultados significativos: **en las mujeres tratadas con THS se observó un aumento del riesgo de sufrir cáncer de**

mama, ictus y embolia pulmonar y una reducción del riesgo de sufrir cáncer colorrectal y fractura del cuello del fémur, con respecto a las tratadas con placebo.

INTERPRETACION

Estos resultados - que confirman los obtenidos de estudios epidemiológicos previos y proporcionan nueva evidencia científica sobre el riesgo de aparición a corto plazo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular - son los primeros que se obtienen mediante la realización de un ensayo clínico randomizado en mujeres sanas. Los resultados sólo son aplicables al uso de estrógenos en combinación con un progestágeno administrado de forma continua. Todavía no están disponibles los resultados del ensayo clínico en marcha que evalúa la eficacia y riesgo de los estrógenos sólo en mujeres histerectomizadas. Es posible que otros tipos de de compuestos hormonales, otras dosis y otras pautas de administración de los estrógenos combinados con progestágenos produzcan efectos distintos a los observados en este estudio.(4)

Síntomas de la menopausia

Aunque las mujeres tratadas con THS refieren que mejoran los síntomas de la menopausia, los ensayos clínicos randomizados han probado que es efectivo sólo para los síntomas vasomotores. En cuanto a los síntomas urogenitales, no hay un beneficio objetivo.

No mejora la incontinencia urinaria, aunque sí que existe una disminución de la incidencia de las infecciones urinarias recurrentes(5).

Los estrógenos también han demostrado mejorar la calidad de vida a corto plazo.

Osteoporosis

A partir de los 35 años, los hombres y las mujeres pierden alrededor de un 1 % de masa ósea cada año, aunque en las mujeres esta pérdida se acelera en los primeros 3-4 años tras instaurarse la menopausia.

Los ensayos randomizados controlados han demostrado que la THS reduce la pérdida de masa ósea de la columna vertebral (en un 50 %) y del cuello del fémur (en un 30 %). En una revisión de ensayos randomizados se demostró una reducción significativa en las fracturas en las pacientes tratadas con THS, aunque este efecto fue menor en las mujeres mayores de 60 años. El WHI fue el primer ensayo controlado que demostró una reducción en las fracturas de cadera (5 casos menos por 10.000 mujeres y año), también se redujeron las fracturas vertebrales y no vertebrales. La pérdida ósea se reanuda un año después de interrumpir la THS. Existen terapias no hormonales como los bifosfonatos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos que son efectivos en la prevención de fracturas, siendo alternativas en mujeres con una densidad mineral ósea baja que no tengan síntomas hipoestrogénicos, que tengan contraindicaciones para la THS o no deseen tomarla.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular raramente afecta a las muje-

res antes de la menopausia.

A partir de estudios observacionales se comunicó que los estrógenos disminuyen la mortalidad y la morbilidad por enfermedad coronaria en un 30-50 %.

Este beneficio se reduce cuando se añaden progestágenos. El WHI y el HERS han evidenciado que el tratamiento continuo con 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2,5 mg de medroxiprogesterona incrementa el riesgo de eventos cardíacos en un 29 % (37 vs 30 por 10.000 personas/año) y de ictus en un 41 % (29 vs 21 por 10.000 personas/año).

El estudio HERS investigó el riesgo de eventos sobre 2.763 mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria durante una media de 4,1 y 6,8 años y encontró que no había diferencias significativas entre los grupos en los eventos coronarios (infarto no fatal y enfermedad coronaria con muerte) ni en resultados cardiovasculares secundarios. Sin embargo después este análisis presentó una tendencia en el tiempo con más eventos coronarios en el grupo de THS que en el grupo placebo durante el primer año de tratamiento y menos en los años 3.º al 5.º. El estudio WHI examinó el efecto de la THS en 16.608 mujeres menopáusicas sanas. El estudio se interrumpió prematuramente cuando el riesgo de cáncer invasivo de mama excedió los límites permitidos.

El resultado principal fue enfermedad coronaria (infarto no fatal y muerte por enfermedad coronaria) con cáncer de mama invasivo como resultado adverso principal.

Las mujeres en tratamiento con THS tuvieron un exceso de riesgo de 7/10.000 personas/año para las eventos coronarios y 8/10.000 para el ictus. Muchos de estos eventos no fueron fatales. Otra rama del estudio comparó tratamiento con estrógenos solos frente a placebo para averiguar si pueden ser los progestágenos los causantes del daño.

La recomendación después de estos dos estudios fue que la THS no debería usarse para reducir el riesgo de enfermedad coronaria.

Enfermedad tromboembólica

Los estudios muestran un incremento en el riesgo de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar en las mujeres con THS. El riesgo absoluto es pequeño, se estima en 16 a 23 casos adicionales por 100.000 mujeres/año para todos los tromboembolismos venosos y de 6 por 10.000 mujeres/año para el embolismo pulmonar.

Las mujeres usuarias de THS tienen el doble de riesgo de tromboembolismo venoso que las no usuarias. El incremento en el riesgo parece ser mayor durante el primer año de tratamiento, con una Odds Ratio de 4,6 IC95 % durante los primeros seis meses.

El riesgo de tromboembolismo venoso es mayor en mujeres con factores predisponentes como historia de enfermedad tromboembólica, venas varicosas, obesidad, cirugía, trauma o inmovilización prolongada y la edad.

Cáncer colorrectal

Los estudios observacionales han sugerido que la THS disminuye el riesgo de cáncer colorrectal. El ensayo WHI mostró 6 casos menos de cáncer colorrectal por 10.000 mujeres/año entre las usuarias de THS comparadas con el grupo placebo.

Los mecanismos de esta reducción no están claros.

Cáncer de mama(9)

Muchos estudios epidemiológicos han demostrado un incre-

mento en el riesgo de cáncer de mama. Este riesgo es mayor con las combinaciones de estrógenos y progestágenos que con las de estrógenos solos.

Un metanálisis de 51 estudios observacionales mostró que el riesgo de cáncer de mama se incrementó en un 2,3 % por cada año de uso de THS. Este incremento no fue significativo hasta transcurridos más de 5 años de tratamiento, cuando el RR fue de 1,35.

La incidencia acumulada de cáncer de mama en mujeres de 50-70 años que nunca habían recibido THS fue de 45 casos por 1.000 mujeres.

Aunque la incidencia de cáncer aumentó con el tiempo de tratamiento, el estudio no presentó un incremento en la mortalidad. Las posibles razones entre otras pueden ser una detección más precoz de los tumores en pacientes con THS, ya que están más controladas.

El riesgo disminuye al interrumpir el tratamiento y vuelve a la línea base transcurridos 5 años.

Como el estudio WHI se interrumpió tempranamente no se examinó el riesgo de muerte por cáncer de mama, sin embargo se confirmó el exceso de riesgo. Hubo un 15 % de incremento de cáncer de mama invasivo en mujeres en tratamiento con estrógenos y progestágenos durante menos de 5 años y de un 53 % en las que los tomaron más de 5 años. El estudio concluyó que de cada 10.000 mujeres con THS (estrógeno y progestágeno) habría 8 casos extra de cánceres de mama invasivos al año.

Cáncer de endometrio

El incremento de la incidencia de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio asociado a regímenes de estrógenos sin adición de progestágenos está bien establecido desde los años 70. Los progestágenos disminuyen el exceso de riesgo de cáncer endometrial, pero esta protección disminuye en los regímenes secuenciales a largo plazo y el riesgo se incrementa significativamente después de 5 años de tratamiento.

Cáncer de ovario(6)

Los estudios no han demostrado un incremento en el riesgo de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS.

Un estudio reciente mostró un incremento en el riesgo en terapias con estrógenos solos durante más de 10 años (RR 1,8) pero no hubo un incremento en el riesgo en las usuarias de THS con estrógeno y progestágeno.

PAUTAS EN LA PRESCRIPCIÓN DE THS

Mujeres perimenopáusicas sintomáticas

A las mujeres que presentan sofocos o ciclos menstruales irregulares puede ofrecérseles la THS consistente en administrar continuamente un estrógeno y el progestágeno durante 12-14 días en cada ciclo. Este tratamiento aliviará los síntomas del déficit estrogénico y controlará el ciclo. Este tratamiento durante uno o dos años mejorará la calidad de vida de la mujer con unos riesgos mínimos.

Mujeres postmenopáusicas sintomáticas

La relación beneficio/riesgo a corto plazo en las mujeres postmenopáusicas se inclina hacia el beneficio. Sin embargo esto está menos claro a largo plazo. Con esta terapia mejoran los sofocos, algunos síntomas urogenitales y protegen frente a la pérdida de masa ósea pero incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama, ictus, enfermedad tromboembólica y en muchos casos enfermedad cardiovascular.

Mujeres sintomáticas con menopausia precoz

Se piensa que las mujeres que experimentan la menopausia antes de los 40 deberían ser aconsejadas para iniciar la THS. Como estas mujeres no se han expuesto a la duración normal de los estrógenos naturales, los riesgos asociados a la THS no se les aplican hasta que alcancen la edad normal de la menopausia. Sin embargo estas mujeres pueden necesitar altas dosis de THS para mantener su masa ósea, particularmente las menores de 30 años.

Mujeres con síntomas urogenitales

En estas mujeres no se recomienda el inicio de THS de forma sistemática. Algunos síntomas como la sequedad vaginal pueden ser tratados adecuadamente con preparados tópicos como cremas, etc.

Mujeres a las que no debería ofrecérseles la THS

La THS es difícil de justificar en mujeres sin síntomas de deficiencia estrogénica y sin factores de riesgo de osteoporosis. Las mujeres que tengan enfermedad coronaria, cáncer de mama o tromboembolismo venoso no deberían tomar THS.

ALTERNATIVAS A LA THS

Raloxifeno

En un ensayo ha demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales en un 30-50 % con respecto a placebo, en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis densitométrica, pero no redujo el riesgo de fractura de cadera. El riesgo tromboembólico fue tres veces superior en las mujeres que recibieron raloxifeno. Aunque raloxifeno reduce los niveles de LDL colesterol y no eleva los de triglicéridos, hasta el momento no hay datos que prueben su efecto cardioprotector.

El riesgo de tromboembolismo es similar al de la THS. Entre sus efectos adversos se incluyen empeoramiento de los síntomas vasomotores, sequedad vaginal y calambres en las piernas.

Tibolona

En una revisión sistemática(7), redujo los sofocos y sudores e incrementó la densidad mineral ósea. Otros efectos como la influencia en el metabolismo de los lípidos, la hemostasis y la función sexual fueron menos claros. No se conocen los efectos a largo plazo, en particular la reducción de fracturas, cáncer de mama y enfermedad cardiovascular.

Bifosfonatos

Actúan inhibiendo la resorción ósea. Reducen el riesgo de fractura de cadera y la incidencia de nuevas fracturas vertebrales.

RECOMENDACIONES:

· Toda esta nueva información implica que el tratamiento a largo plazo con estrógenos y progestágenos combinados no debe recomendarse para la prevención de enfermedad cardiovascular.

· Por el contrario, el tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos conlleva un beneficio probado para la mayoría de las mujeres que supera a los riesgos potenciales.

·Las pacientes que estén preocupadas por la seguridad de su tratamiento hormonal sustitutivo, deben consultar a su médico para que éste les aconseje y resuelva cualquier duda que puedan tener al respecto. Los resultados del estudio no sugieren que exista ninguna necesidad de que las pacientes interrumpan el tratamiento.

Actualmente se acepta la THS como tratamiento en la menopausia precoz y a corto plazo en mujeres con síntomas menopáusicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117: 1038-41.
2. Hulley S, Grady D, Bus T, Furberg 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.
3. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:49-57.
4. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios (Agencia Española del Medicamento): Riesgos y beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos asociados a progestágenos (11 de Julio 2002).
5. Johnston S. Canadian consensus on menopause and osteoporosis. Urogenital health. *J Obstet Gynaecol Can* 2001;23:973-7.
6. 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;350:1047-59.
7. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002. 87(1). 16-23.

COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Cuenca Toro JL, González Sánchez JM, Hermoso Castro LF, López Cuevas I, Martín Díaz J, Martínez Uriarte J, Sava Garcerán E, Zafra Jiménez MA.

GERENCIA DE ATENCION PRIMARIA DEL AREA DE MELILLA

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 356-04-002-1