

X SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 8 DE ABRIL DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO
HORMONAL SUSTITUTIVO DE LA MENOPAUSIA**

***CONTROVERSIES IN THE SUBSTITUTE
HORMONAL TREATMENT OF THE MENOPAUSE***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

Resumen

Recientes publicaciones en revistas del máximo impacto suscitan grandes y graves dudas entre los ginecólogos. De un lado, la terapia hormonal sustitutiva (THS) no parece tener valor como preventiva del infarto ni de la osteoporosis. De otro, puede acarrear trombosis en los primeros meses de tratamiento, además del ya conocido incremento del riesgo de cáncer de mama a partir del quinto año de THS. En la presente comunicación se expone la sistemática seguida hasta la fecha, y las posibles alternativas que debemos adoptar para evitar presuntas complicaciones, y las subsiguientes reclamaciones que pudieran incoar las pacientes.

Abstract

Recent publications in magazines of the maximum impact raise serious and big doubts among the gynecologists. Of a side, the substitute hormonal therapy (THS) doesn't seem to have value like preventive of the heart attack

neither of the osteoporosis. Of other, it can carry thrombosis in the first months of treatment, besides the already acquaintance increment of the mamma cancer risk starting from the fifth year of THS. In the present communication the systematic one is exposed continued so far, and the possible alternatives that we should adopt to avoid presumed complications, and the subsequent reclamations that the patients could file.

LO QUE SABEMOS Y HACEMOS

Es conocida la acción fisiológica de los estrógenos sobre los vasos sanguíneos y sobre la masa ósea, lo cual queda patente tras la menopausia al aumentar claramente la incidencia de infarto cerebral y el de coronarias, como también la de fracturas de cadera y columna vertebral ocasionadas por la osteoporosis. Pero además se evidencian otras acciones sobre el organismo femenino que deterioran notoriamente la calidad de vida de unas mujeres que, por las características del entorno familiar, están padeciendo el conocido «síndrome del nido vacío». Los síntomas que con más frecuencia motivan la consulta ginecológica son *los sofocos*, relacionados con tasas de estradiol menores de 20 pg/ml, lo cual hace que el hipotálamo responda con fuertes pulsos de LHRH, deca péptido que, además de elevar las tasas de gonadotropinas LH y FSH, dispara el centro de la termoregulación. Esto conlleva el aumento de la temperatura corporal y, como mecanismo compensador, las alteraciones vasomotoras que permiten la pérdida del calor. *La coitalgia* suele ser otra constante molestia, aunque salvo en casos de gran intensidad, sólo es revelada por la mujer cuando es interrogada sobre dicho punto. Se debe a la atrofia vaginal, en especial de la mucosa, por falta de estímulo en los receptores estrogénicos. *Las cistitis* de repetición también se relacionan con atrofia del triángulo por el hipopostroñismo, así como el *envejecimiento de la piel* y del organismo en general. Dado que el estradiol es un neurotransmisor, su descenso motiva, entre otras cosas, *disminución de la libido, insomnio y disminución del tono vital con tendencia depresiva*.

Para evitar estos síntomas se instauró en España, hace más de quince años, un protocolo de terapia hormonal sustitutiva (THS), después de que en USA se dispusiera ya de una amplia experiencia. Es importante señalar que las hormonas utilizadas suelen diferir en ambos países. En USA el estrógeno más recetado es el premarín (estrógenos conjugados de yegua con estrona), así como el gestáge-

no preferente es la medroxiprogesterona. En España también se utilizan ambos, pero lo son más el etinil-estradiol y la progesterona sintética. Existe, sin embargo, un arsenal de fármacos en forma de parches trasdérmicos, píldoras, cremas o inyectables, con esteroides sintéticos propios de cada laboratorio, y esta diversidad de productos dificulta la interpretación de los resultados favorables o no, obtenidos con la THS. En USA pronto se observaron efectos nocivos, concretamente aumento de riesgo de cáncer de endometrio cuando se prescribía sólo estrógenos, y de cáncer de mama cuando, para soslayarlo, se asociaba a un gestágeno. Durante años se ha venido evaluando la relación entre los riesgos y los beneficios de la THS, llegándose a la conclusión de que el único riesgo era el discreto incremento de cáncer de mama, que sólo aparecía cuando la terapia combinada se prolongaba más de cinco años. Por el contrario, eran muchos los beneficios, pues además de eliminarse los síntomas que reducían la calidad de vida, se prevenía la cardiopatía isquémica, el infarto cerebral y la osteoporosis, aunque para lograr esto último, acaso se tuviera que dispensar la THS de por vida.

Para obviar el riesgo de cáncer mamario se propusieron diversos protocolos, pareciéndonos el más eficaz el que selecciona las mujeres por sus riesgos. Por este motivo la THS no está indicada: 1) en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario, por posible mutación en el gen BRCA-1, o en otro gen de los que intervienen en el origen de este cáncer. 2) En casos donde las mamografías muestran o bien imágenes proliferativas (adenosis, ectasia ductal, fibroadenomas y otras) o bien microcalcificaciones sospechosas. En las mujeres que son candidatas a la THS, se prescribirán sólo estrógenos si ha sido histerectomizada, y terapia asociada en el caso contrario. La duración del tratamiento no debe exceder los cinco años, pasando entonces a prescribir otro esteroide sintético, la Tibolona, que conservando la acción beneficiosa de los estrógenos, tiene escasa acción sobre el endometrio, y nula sobre la mama (1). Puede mantenerse otros cinco años, porque si se suspende antes, lo suelen reclamar las mujeres al observar que la Tibolona estimula la libido y el tono vital. Pasado ese lapso de tiempo, y rondando ya los 65 años de edad, no son tan claros sus beneficios, y es entonces cuando puede sustituirse por Raloxifeno de por vida. Esta sustancia bloquea los receptores estrogénicos alfa con más avidez que el estradiol, por lo que actúa como un antiestrógeno. Pero como también estimula los receptores beta, mantiene, entre otras cosas, la masa ósea tan eficaz-

mente como lo hacen los estrógenos, al tiempo que disminuye el riesgo de cáncer de mama (2).

NUEVA INFORMACIÓN SOBRE LA EFICACIA Y EFECTOS NOCIVOS DE LA THS

Después de una experiencia cercana al medio siglo, en 1996 la prestigiosa revista *Lancet* publica en el mismo número dos trabajos, uno procedente de la universidad de Oxford y otro de Seattle (3, 4), donde se observa un incremento de tromboembolismo venoso entre las usuarias que, aunque se triplica, sigue siendo bajo. Puede aparecer en los primeros meses de THS, y no suele revestir gravedad. Este hecho hace dudar de la metodología seguida en las investigaciones anteriores, que pudieron estar sesgadas por emplearse distintos esteroides, o los mismos pero en condiciones diferentes. Por eso se crearon distintos grupos de trabajo donde se aunaban diferentes especialidades, y se iniciaron rigurosos ensayos clínicos. Los grupos más conocidos son la Women's Health Initiative (WHI), The Heart and estrogens/progestin replacement study (HERS), Estrogens replacement and atherosclerosis trial, y la Women's estrogen for stroke trial.

Los primeros resultados de la WHI aparecen en julio de 2002 en la revista *JAMA* (5), y son desalentadores para los ginecólogos que, curiosamente, poco han intervenido en las investigaciones. Sus conclusiones confirman que la tromboembolia venosa es de aparición precoz y tres veces más frecuente entre las usuarias. Pero además, que la THS no sólo no previene la coronariopatía isquémica, sino que puede aumentarla en los dos primeros años de medicación. Y los mismos resultados se observan en el infarto cerebral. Actualmente la Asociación Americana de Cardiología no recomienda prescribir THS para prevenir la cardiopatía isquémica.

En la misma publicación la WHI se ocupa también del cáncer de mama, observando un RR de 1,25, pero solamente tras cinco años de tratamiento de estrógenos con progesterona. Otro grupo, el Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle (6), obtiene resultados similares, pero el riesgo no aparece antes de los 65 años de edad, o si no se administró progesterona. La edad avanzada actuaría como un factor predisponente, mientras que la participación de los gestágenos, que parece confirmada, cuestiona dudas sobre su

importancia como factor desencadenante, dependiendo de la forma de administración. Ross (7) sólo encuentra riesgo si ésta es secuencial, pero no cuando ambos esteroides se suministran simultáneamente. Magnusson (8) asocia el cáncer de mama a los 19-norderivados, y no a la progesterona pura.

Por último, la WHI observa disminución de fracturas óseas entre las usuarias, lo que no ha sido confirmado por otras investigaciones. Parece ser que tanto la THS como el raloxifeno previenen la pérdida de masa ósea, aunque no hay acuerdo de que ello disminuya las fracturas (2, 9). De hecho la Food and Drug Administration de USA, suprimió en 1999 la THS para el tratamiento de la osteoporosis.

Como conclusión de los resultados obtenidos, la WHI aconseja no prolongar la THS más de cinco años, porque entonces los riesgos exceden a los beneficios.

REPERCUSIÓN DE ESTA INFORMACIÓN EN LOS GINECÓLOGOS

La primera impresión es de escepticismo sobre la información recibida. En esas mismas revistas, del máximo impacto, se han publicado hasta la saciedad investigaciones de las clínicas más prestigiosas, donde los resultados se contradicen.

La segunda es de incertidumbre, porque en caso de ser cierta esta información, podríamos haber ocasionado perjuicios a las pacientes tratadas, y en este supuesto, surge una desagradable sensación de culpabilidad.

A continuación viene el temor de posibles querellas que pudieran incoar las mujeres que, por algún motivo, hayan sufrido un dolo, el cual no tiene por que estar obligatoriamente relacionado con la THS.

Por último, el clínico se pregunta qué hacer desde ahora con las pacientes menopáusicas. Vamos a tratar de responder a esta última cuestión.

TRATAMIENTO PREVENTIVO EN LA PERIMENOPAUSIA

A la vista de la situación planteada, no parece razonable establecer una THS en el climaterio cuando, poco antes o después de la

última regla, la mujer no aqueja síntoma alguno. No hay evidencias de que prevenga la osteoporosis ni la enfermedad tromboembólica, por lo que no se ofertan beneficios y si acaso perjuicios. Para conseguir una prevención de las consecuencias que no siempre conlleva la menopausia, acaso podría ser útil, por su inocuidad, la administración de Fitoestrógenos, aspecto del que nos ocuparemos más adelante.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS

Cuando la mujer acude al ginecólogo porque ha observado un quebranto de su salud, no hay duda de que debe de ser tratada, siempre que los riesgos de la THS no superen a los beneficios esperados. El síntoma por el que más frecuentemente consulta es la sensación de ahogo que conllevan *los sofocos*. Cuando éstos son intensos, hoy por hoy no existe otro remedio eficaz más que la administración de estrógenos, con lo que se realiza un tratamiento etiológico. En este caso creemos que debe prescribirse la THS siguiendo el protocolo que antes expusimos, llevando un riguroso control de la coagulación sanguínea y de las mamas. La detención precoz del cáncer de mama, o de sus precursores, puede efectuarse mediante mamografías y técnicas complementarias, pero la de la coagulopatía resulta más problemática, debiendo siempre asumir la paciente, tras la información pertinente, un presunto riesgo. Cuando los sofocos no adquieren tanta importancia, pueden mitigarse y hacerse soportables con otros medicamentos, entre ellos los fitoestrógenos.

La misma pauta podemos seguir con el resto de los síntomas que señalamos al principio, los cuales eran la causa del deterioro de la calidad de vida de la mujer. Como alternativa a los estrógenos, podemos tratar la *atrofia vaginal* con estriol, que tiene muy poca actividad en el resto del aparato genital, o con Tibolona y con menor éxito con fitoestrógenos. La *osteoporosis* responde a la calcitonina, a los bisfosfonatos y al raloxifeno. Las *alteraciones psíquicas* a los psicotropos y con menos eficacia a los fitoestrógenos.

Podemos resumir diciendo que solamente está indicada la THS cuando aparezcan sofocos intensos, y cuando otros síntomas molestos no responden a la terapia alternativa.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO CON FITOESTRÓGENOS

Los fitoestrógenos (10) son moléculas de origen vegetal de acción estrogénica débil. Se discute si es más correcto llamarles Polifenoles, porque su fórmula química difiere de la de los estrógenos ováricos. Esto es un error porque es estrógeno toda aquella sustancia capaz de provocar el estro en la rata, independientemente de su estructura química. Los fitoestrógenos más activos son las Isoflavonas, concretamente la Genisteina y la Daidzeina. Las Isoflavonas pertenecen a los Flavonoides, llamados vitamina P por su descubridor, Szent-Gyorgy.

Los fitoestrógenos en general están presentes en todos los cereales, y en menor proporción en las legumbres, hortalizas y casi todos los vegetales, por lo que se ingieren en una dieta normal. Pero donde más abundan las isoflavonas antedichas es en la soja, concretamente en la semilla y derivados como son la harina, la leche de soja y el tofu. Aproximadamente 100 gr de semilla de soja contienen 300 mg de isoflavonas. Son, por el contrario, escasas en los brotes de soja, su aceite y en la salsa.

Su mecanismo de acción es similar al de los estrógenos, pero solamente estimulan los receptores beta, que se encuentran por casi todo nuestro organismo, especialmente en SNC, hueso y aparato cardiovascular. No existen en el útero ni en las mamas, y son escasos en vagina.

Además de su acción beta-esteroide, tiene otras que son altamente beneficiosas: son antioxidantes, por lo que, entre otras cosas, retardan el envejecimiento celular. Inhiben las enzimas que intervienen en la replicación celular, por lo que actúan como antitumorales. Inhiben la angiogénesis, mecanismo que refuerza al anterior. Por último, aumenta los receptores hepáticos para el LDL, por lo que mejora el equilibrio lipídico. A ello contribuye el que la semilla de soja carece de colesterol y de grasas saturadas. La grasa presente, sólo el 5 %, lo es mayoritariamente en forma de lecitina, fosfolípido esencial para el buen funcionamiento del SNC. La semilla tiene un alto contenido de fibra (4,5 %), bajo índice energético (130 cal/100 gr) y abundante vitamina B (sobre todo riboflavina), además de las E y K.

La dieta occidental normal contiene 5 mg/día de isoflavonas, mientras que la oriental de 40-50 mg/día, llegando la japonesa a los 200. Acaso esto explique que sólo tengan sofocos el 10-15 % de las

menopáusicas que consumen dicha dieta, mientras que el 75-80 % de las occidentales los padecen. Entre aquéllas también son más bajas las tasas de LDL, las placas de ateroma, las pérdidas de masa ósea, y lo que es más importante, el cáncer de mama. Y no olvidemos que en los varones, que también siguen la misma alimentación desde niños, es menos frecuente el cáncer de próstata.

Para terminar, los beneficios con los que se nos presenta esta alternativa a la THS, resulta no ser tóxica, carecer de efectos colaterales y ser compatible con cualquier otra medicación. Su principal inconveniente es que tarda unas doce semanas en hacerse patentes sus efectos, no siendo eficaz para las pacientes con fuerte sintomatología. Acaso, y mientras se dilucida la realidad sobre la THS, lo más prudente sea suministrar fistoestrógenos años antes de la menopausia, para tratar de evitar los sofocos agobiantes, y asimismo recomendarlos en mujeres menopáusicas con escasa sintomatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. VAN DE VEN, J.; DONKER, G. H.; SPROG, M.; BLANKENSTEIN, M. A.; THIJSEN, J. H.: «Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on aromatase and estrone sulfatase activity in human breast adipose stromal cells and in MCF-7 and R47D breast cancer4 cells». *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002 Jul.; 81 (3): 237-47.
2. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LA MENOPAUSIA: «Osteoporosis postmenopáusica». III Conferencia de consenso. Madrid 19-21 abril (2002).
3. DALE, E.; VESSEY, M. P.; HAWKINS, M. M.; CARSON, J. L.; GOUGH, P.; MARSH, S.: «Risk of venous Thromboembolism in users of hormone replacement therapy». *Lancet* 1996; 348: 977-80.
4. JICK, H.; DERBY, L. E.; MYERS, M. W.; VASILAKIS, C.; NEWTON, N.: «Risk of hospital admission for idiopathic thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens», *Lancet* 1996; 348: 981-83.
5. ROSSOUW, J. E.; ANDERSON, G. L.; PRENTICE, R. L.; LACROIX, A. Z.; KOOPERBEG, C.; SETAFNIK, M. L.; JACKSON, R. D.; BERESFORD, S. A.; HOWARD, B. V.; JOHNSON, K. C.; KOTCHEN, J. M.; OCKENE, J.: *JAMA* 2002, Jul. 17; 288 (3): 321-33.
6. DARLING, J. R.; MALONE, K. E.; DOODY, D. R.; VOIGT, L. F.; BERNSTEIN, L.; COATES, R. J.; MARCHBANKS, P. A.; NORMAN, S. A.; WEIS, L. K.; URSIN, G.; BERLIN, J. A.; BURKMAN, R. T.; DEAPEN, D.; FOLGER, S. G.; McDONALD, J. A.; SIMON, M. S.; STROM, B. L.; WINGO, P. A.; SPIRITAS, R.: «Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma». *Cancer* 2002, Dec. 15; 95 (12): 2455-64.

7. ROSS, P. K.; PAGANINI-HILL, A.; PIKE, W. P. C.: «Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin». *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328-32.
8. MAGNUSSON, C.; HOLMBERG, L.; NORDEM, T.; LINDGREN, A.; PERSSON, L.: «Prognostic characteristics in breast cancer after hormone replacement therapy». *Breast cancer Res Treat* 1996; 3: 325-34.
9. GRADY, D.; CUMMINGS, S. R.: «Postmenopausal hormone therapy for prevention of fractures: How good is the evidence?». *JAMA* 2001; 285: 1909-10.
10. HAYA, J.; CAMIL CASTELO-BRANCO, C.; PÉREZ-MEDINA, T.: «Fitoestrógenos: conocimientos básicos y utilidad clínica». *Toko-Gin Pract.* 2002; 61 (6): 337-63.

INTERVENCIONES

Prof. Escudero Fernández

Me levanto para felicitar al Prof. Clavero por la oportunidad que nos ha brindado de traer a la Academia un tema de candente actualidad.

Quiero hacerle unas preguntas. Una, pedir su opinión de quién debe indicar y controlar la terapéutica hormonal sustitutiva, ya que hay una tendencia que no comparto a que lo hagan los médicos de familia, con todos mis respetos hacia ellos, o incluso las enfermeras especializadas o matronas. En mi opinión, deben hacerlo los Especialistas en Ginecología, dadas las complicaciones que muy bien ha dicho el Prof. Clavero pueden derivarse de dicha terapéutica.

Por otro lado, ¿qué importancia puede tener en el «cumplimiento» de esta terapéutica el que sea indicada y controlada por estos profesionales? Es sabido que en España sólo el 5 ó 10 % de las posibles usuarias de este tratamiento, lo hacen, y que el cumplimiento de la terapéutica es bajo.

Otra pregunta es la relación que puede tener en la quimioprevención del cáncer de mama el tratamiento con Raloxifeno. Se sabe por estudios, entre ellos el estudio Fisher, que el uso del Tamoxifeno puede reducir el riesgo de padecer cáncer de mama.

¿Qué opina de los moduladores de los receptores estrogénicos, el Raloxifeno, del que ha puesto un interrogante en su exposición al tiempo en que se puede utilizar como terapéutica hormonal sustitutiva?

Nada más que felicitarle nuevamente por su intervención, tan clara y bien expuesta como nos tiene acostumbrados.

Prof. Zarco Gutiérrez

Quiero confirmar uno de los puntos de la excelente conferencia del Prof. José Antonio Clavero. El género femenino en la edad fértil no tiene cardiopatía isquémica y empieza a tenerla en la menopausia 10 años después que el varón. Por ello, parecía razonable administrar estrógenos al género femenino en la menopausia. Y por ello, para los cardiólogos, fue un hecho sorprendente los trabajos que aparecieron en el *JAMA* y en el *New Engl J Med* de que los estrógenos no sólo no protegían de enfermedad coronaria a la mujer, sino que aumentaba la incidencia de cardiopatía isquémica y de ictus. Es un hecho paradójico que nos ha dejado perplejos a los cardiólogos y cuya explicación ignoramos. También le quiero decir que mi mujer pertenece al grupo femenino español del que hablaba el Prof. Clavero, porque se negó a tomar los estrógenos que yo le recomendaba antes de conocer estos últimos estudios.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

El Prof. Clavero ha traído a la Academia, ha planteado la gran controversia de la Ginecología de los últimos decenios, el tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia. Controversia que afecta, como es natural, al ginecólogo, pero que interesa muchísimo a médicos de otras especialidades. El asunto incluso ha rebasado el límite de las academias médicas; ha habido discusiones y polémicas en medios de comunicación, etc., como sabe muy bien el Prof. Clavero. Hay que agradecerle, pues, que haya traído este asunto de interés a nuestra Academia.

La valoración, la estimación y la crítica del problema es muy difícil. Es criticar una actuación terapéutica que afecta especialmente a la mujer en una fase de su ciclo vital, que tiene trascendencia lógica directa en la mujer en fase menopáusica, como hemos visto ya desde la fase pre-menopáusica, que afecta notoriamente no sólo al sistema nervioso, al comportamiento de la mujer, a la conducta de la mujer, al modo de sentir de la mujer, sino, como es natural, dado el lugar que la mujer ocupa en la sociedad, en la familia, en las personas que conviven, marido e hijos, es de gran trascendencia.

Es difícil opinar al respecto, sobre todo para los que vemos el problema patológico de la menopausia desde esferas médicas diver-

sas, distintas. Hay que agradecer a los ginecólogos, como hemos visto en el Prof. Clavero, que se plantean, de hecho, este importante problema. Afecta a la farmacología, a la terapéutica, al control, a muy diversos especialistas. Da la impresión de que el asunto no está definitivamente aclarado, la prueba de que hay dos grupos de ginecólogos, y es posible que éste sea un punto de investigación de los más fundamentales en el devenir de la ginecología.

Felicito al Prof. Clavero por la claridad con que nos ha expuesto un problema controvertido, y por lo tanto difícil, y con diversas opiniones. Muchas gracias, porque nos ha aclarado muchas cosas. Se levanta la sesión.