

Prevención cardiovascular y de la osteoporosis con terapia hormonal sustitutiva

M. A. Martínez¹, G. López²

¹ Unidad de Epidemiología y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

² Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

RESUMEN: Se recomienda actualmente que todo médico –sea cual sea su especialidad- aproveche la oportunidad que supone la atención clínica a cualquier mujer postmenopáusica o que se halle en torno a la menopausia para aconsejarle acerca de los beneficios y riesgos que supone la terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos y progesterona. Una vez que sea adecuadamente informada de estos beneficios y riesgos, debe ser la propia mujer quien decida si va a iniciar o no esta terapia, teniendo en cuenta no sólo su propio perfil de riesgo sino también sus preferencias. Los beneficios más claros se refieren a la reducción del riesgo de osteoporosis y de fracturas, así como al control y prevención de algunos síntomas frecuentes en la menopausia. Para prevenir la osteoporosis se requiere un uso continuado de la THS. También existen cada vez más argumentos que sugieren una reducción del riesgo de un primer episodio coronario. No obstante, no hay pruebas de que la THS sea útil en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica o aporte alguna protección frente a los accidentes cerebrovasculares. Las desventajas más importantes de la THS se refieren a un mayor riesgo de hiperplasia de endometrio y de cáncer endometrial cuando se usan estrógenos solos, sin combinarlos con progestágenos. También existe un pequeño incremento del riesgo de cáncer de mama cuando se prolonga la THS, también cuando se asocian progestágenos.

SUMMARY Clinicians should counsel all perimenopausal and postmenopausal women about the potential benefits and risks of hormone replacement therapy (HRT). Women should be advised in such a way that they may acquire a clear understanding of the probable benefits and risks of HRT and they may participate fully in the decision making process. Individual decisions should be based not only on patient risk factors for disease but also on patient preferences.

HRT is clearly associated to a reduced risk of osteoporotic fractures and also to a better control and prevention of several menopausal symptoms. To prevent fractures HRT is needed indefinitely. There is an increasing evidence that HRT may provide a reduced risk for a first coronary event. However there is no evidence to support the effectiveness of HRT in the secondary prevention of coronary heart disease or in the primary prevention of stroke. Unopposed estrogens (without progestin) are associated to a considerable higher risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Continual HRT, whether or not associated with progestin, leads to a small but definite increased risk of breast cancer.

Palabras clave

Terapia hormonal sustitutiva, menopausia, estrógenos.

Key words

Hormone replacement therapy, menopause, estrogens.

Correspondencia

Prof. Miguel Ángel Martínez-González
Unidad de Epidemiología y Salud Pública
Irunlarrea s/n. 31080 Pamplona.
FAX 948-425649
TEL. 948-425600 (Ext. 6463)
e-mail: mamartinez@unav.es

Introducción

En Estados Unidos las prescripciones de estrógenos para mujeres postmenopáusicas se incrementaron desde 13,6 millones en 1982 a 31,7 millones en 1992. Esto refleja tanto el incremento en el número total de muje-

TRABAJOS ORIGINALES

14. La alimentación en España 1994. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, 1995.

15. Mckenzie J. The impact of economic and social status on food choice. *Proc Nutr Soc* 1974;33:105-164.

16. De Cos A, Vázquez C, Gargallo M, Larrañaga J, Sola D. Consumo de alimentos comerciales en la infancia. Influencia de un programa de información en nutrición. *Nutr Hosp* 1992; 7: 191-199.

17. Serra-Majem L, Salieras Sanmartí L. Consejo dietético y nutricional en atención primaria de salud. En Serra-Majem L, Aranceta Bartrina, Mataix Verdú JF (dirs). *Nutrición y Salud Pública*. Barcelona: Salvat, 1994; 311-351.

18. Mc Intosh WA, Fletcher RD, Kubena KS, Landmann WA. Factors associated with sources of influence/information in reducing red meat by

elderly subjects. *Appetite* 1995; 24: 219-230.

19. Ashwell M. Consumer perception of food-related issues. *Nutrition Bulletin* 1991; 16: 25-35.

20. Fullmer S, Geiger C, Parent M. Consumers' Knowledge, understanding, and attitudes toward health claims on food labels. *J Am Diet Assoc* 1991; 91: 166-171.

21. US Preventive Task Force. Counseling to promote a healthy diet. In U.S. Preventive Services Task Forces to clinical preventive services. 2nd Ed. Alexandria, Virginia: International Medical Publishing, 1996; 625-642.

22. Davis MA, Murphy SP, Neuheus JM, Lain D. Living arrangements and dietary quality for older US adults. *J Am Diet Assoc* 1990; 90: 1667-1672.

23. López-Azpiazu I, Martínez-

González MA, Gibney M, Kearney J, Kearney M, Martínez JA. Factores con mayor influencia sobre la elección de alimentos de la población española. *Rev Esp Nutr Comm* 1998; 3: 113-121.

24. Martínez-González MA, López-Azpiazu I, Kearney J, Gibney M, Martínez JA. Definition of healthy eating in the Spanish adult population. *Public Health* 1998; 112: 95-101.

25. Jepson C, Kessler LG, Portroy B, Gibbs T. Black-white differences in cancer prevention knowledge and behavior. *Am J Public Health* 1991; 81: 501-504.

26. Freeman HP. Cancer in the socioeconomically disadvantaged. *CA Cancer J Clin* 1989; 39: 267-288.

27. Brownell K, Cohen L. Adherence to Dietary Regimens 2. Components of Effective Interventions. *Behavioral Medicine* 1995; 20: 155-164.

ARTICULOS DE REVISION

res en edad postmenopáusica como la tendencia de los médicos a prescribir más frecuentemente este tratamiento. ¿Está realmente justificada esta creciente tendencia prescriptora por parte de los profesionales? ¿Se puede afirmar que realmente está basada en evidencias epidemiológicas (1) suficientemente firmes?

Frente a estas preguntas, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en su conferencia de Consenso (Septiembre 1994) recomienda la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) para:

- Todas las mujeres con sintomatología climatérica en las que ésta altere su calidad de vida
- De forma preventiva o terapéutica en los casos de alto riesgo de osteoporosis y/o enfermedad coronaria, siempre que no exista una alternativa más aceptable. La THS no puede sustituir las medidas clásicas de prevención primaria relativas a la dieta y al estilo de vida (2).

Previamente, se habían pronunciado de modo similar diversas instituciones en otros países con respectivas conferencias de consenso, como la de los Institutos de Salud Norteamericanos (*National Institutes of Health*) en 1984 que recomendó el tratamiento con estrógenos después de la menopausia en todas las mujeres de alto riesgo, que no tengan contraindicaciones médicas y que estén dispuestas a ajustarse a un programa de seguimiento estricto (3). También vienen a coincidir sobre este tema las indicaciones del American College of Obstetricians and Gynecologists, la Academia Americana de Médicos de Familia, el American College of Physicians (ACP) y el Canadian Task Force sobre el Examen Periódico de Salud. Todos ellos recomiendan que el médico aconseje sistemáticamente a toda mujer postmenopáusica sobre los riesgos y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos, de modo que la decisión la tome la mujer teniendo en cuenta sus circunstancias individuales.

Pero quizá el esfuerzo más exhaustivo de revisión de la mejor evidencia científica disponible sea el realizado por el grupo de trabajo (Task Force) norteamericano para la elaboración de la Guía preventiva de los servicios clínicos (4). Este grupo de trabajo insta a todos los clínicos a que dialoguen con toda mujer en torno al tiempo de la menopausia sobre los beneficios, así como los riesgos posibles de la THS y acerca de las distintas modalidades de tratamiento con que se cuenta. Al evaluar la firmeza de los datos disponibles sobre la efectividad de esta intervención se concluye que existen pruebas suficientes como para recomendarla (recomendación de tipo B). El consejo debe precederse

de la anamnesis sobre la presencia y la intensidad de los síntomas de la menopausia (bochornos, manifestaciones urogenitales), así como la evaluación del perfil de riesgo cardiovascular, riesgo de osteoporosis y riesgo de cáncer de mama. Se debe informar a la mujer de los beneficios de la THS para los síntomas menopáusicos, la cardiopatía isquémica y las fracturas osteoporóticas; pero también se le debe hacer considerar el incremento de riesgo de cáncer de endometrio cuando se toman sólo estrógenos y el posible incremento de riesgo de cáncer de mama cuando la THS se prolonga.

Actualmente está firmemente establecido que, sistemáticamente, siempre que se haga THS en mujeres que conserven el útero, debe asociarse un gestágeno al estrógeno. Habitualmente se añade acetato de medroxiprogesterona (10 mg/día, 12 días). Sólo en aquellas pacientes que hayan sido previamente sometidas a histerectomía se puede hacer THS sólo con estrógenos, sin asociar progestágeno.

Problemas de salud en la menopausia

Actualmente la expectativa media de vida para la mujer española está entre las más altas del mundo, en torno a los 82 años. Se debe considerar además que las mujeres mayores españolas han tenido que hacer frente a lo largo de su vida a muchas condiciones adversas (guerra civil, guerra mundial, aislamiento, hambrunas, enfermedades infecciosas, etc.) que actualmente no están presentes. La prolongada expectativa de vida, por tanto se verá probablemente más incrementada aún a medida que vayan pasando las generaciones. Como la edad media de la menopausia suele situarse en los 51 años, puede afirmarse que la inmensa mayoría de las mujeres españolas pasarán la mitad de su vida adulta en situación postmenopáusica (5). Si además —con una perspectiva de futuro— se considera el envejecimiento progresivo de la población española, como consecuencia de la inversión demográfica y de la falta de reemplazo generacional (España es de los países con más baja tasa de fertilidad del mundo), el tema de la THS presenta unas importantes connotaciones económicas de mercado potencial para la industria farmacéutica en nuestro país.

La reducción en la síntesis de estrógenos y progesterona empieza a notarse con cierta antelación previamente a la menopausia. Este déficit hormonal provoca una atrofia del epitelio cérvico-vaginal, incrementando el riesgo de infecciones urinarias, una acelerada pérdida de masa ósea, aumentando la pro-

ARTICULOS DE REVISION

babilidad de sufrir fracturas, y también se asocia a elevaciones importantes de los niveles de LDL-colesterol que aumentan el riesgo cardiovascular. También puede dar lugar a manifestaciones como bochornos ("hot flashes"), sudoración nocturna, trastornos del sueño y otros síntomas menores en una proporción de mujeres. Sin embargo, tres cuartas partes de las mujeres no experimentan síntomas importantes al llegar la menopausia, y los bochornos suelen desaparecer sin tratamiento en 1-2 años.

Los cambios histológicos en el aparato urogenital pueden conducir a infecciones urinarias, así como síntomas de disuria, polaquiuria, dispareunia, y sequedad vaginal. También incrementan el riesgo de incontinencia urinaria, con las graves consecuencias sociales y psicológicas que esto acarrea.

Durante el tiempo que dura la menopausia el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, así como el riesgo de morir por infarto de miocardio o accidente cerebrovascular es alto en la mujer. La mortalidad cardiovascular en España, en cifras absolutas es mayor en la mujer (el 40,5% de todas las muertes en mujeres en 1995 fueron cardiovasculares) que en el varón (32,1% de las muertes en 1995), pero la mortalidad cardiovascular en el varón es más prematura, ocurriendo unos diez años antes por término medio (6). Esta protección de la mujer frente a la enfermedad cardiovascular, proporcionada fundamentalmente por los estrógenos, se va perdiendo a partir de la menopausia.

La terapia hormonal en la prevención cardiovascular

La mortalidad por enfermedades cardiovasculares supera a cualquier otra causa competitiva de muerte en las mujeres postmenopáusicas. Éste es por tanto el efecto que mejor se debe valorar para considerar la pertinencia de someter a una mujer a THS (7).

Hay una alta plausibilidad biológica para un efecto protector de la THS sobre el riesgo coronario, ya que los estrógenos reducen de manera importante los niveles de la fracción de colesterol unida a lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) que son un determinante principal de la incidencia de enfermedad coronaria y al mismo tiempo elevan los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) que son protectores. Angiográficamente se demuestra que las mujeres sometidas a THS tienen menos lesiones coronarias.

La confirmación epidemiológica de estos mecanismos

procede de numerosos estudios no experimentales que han analizado la relación entre THS y la incidencia de cardiopatía isquémica. Estos estudios han encontrado consistentemente un beneficio importante. Al combinar los resultados en metanálisis se estima una reducción del riesgo o fracción preventiva del 30% (riesgo relativo, RR = 0,7) para mujeres que sólo usaron estrógenos no opuestos. Se interpreta, por tanto, que el uso de estrógenos reduce en un 30% el riesgo de padecer algún episodio coronario, comparativamente a cuando no se usa la THS. Es decir, las usuarias de THS tienen 0,7 veces el riesgo de las no usuarias. Las estimaciones también resultaron protectoras con un riesgo relativo de 0,66, para las que usaron estrógenos combinados con progesterona (8). Una de las cohortes de mayor tamaño y con mejor seguimiento que ha contribuido a este conocimiento es el estudio de las Enfermeras Norteamericanas dirigido desde la *Harvard School of Public Health*, (120.000 enfermeras estudiadas prospectivamente). En esta cohorte el efecto beneficioso fue más manifiesto en las usuarias actuales de estrógenos y progesterona (RR = 0,39) y en las usuarias de sólo estrógenos (RR = 0,60), que en las exusuarias (RR = 0,85). Es más, cuanto más tiempo hacía que se había dejado de usar la THS, menor beneficio se encontraba (9).

Sin embargo, es preciso considerar diversos sesgos que pueden amenazar la validez de estos hallazgos de la epidemiología observacional (tabla 1). La mayoría de ellos (salvo el último, que es un sesgo de clasificación) se encuadran dentro de los llamados sesgos de confusión (10-11).

Si estuvieran realmente presentes todos estos sesgos podrían hacer que se estuviese sobrestimando el efecto protector. Es decir, el efecto beneficioso de la THS parecería mayor de lo que realmente es. Incluso en el supuesto de que la THS fuese absolutamente ineficaz para prevenir la cardiopatía isquémica, un estudio no experimental, que no controlase adecuadamente todos estos sesgos, podría concluir diciendo equivocadamente que la THS era efectiva.

No está claro que los estrógenos ofrezcan un beneficio sobre la supervivencia en mujeres que ya tienen enfermedad coronaria, ya que no mejoran el pronóstico después de un primer infarto (12). Tampoco el ensayo aleatorizado HERS (*Heart and estrogen/progestin replacement study*) ha demostrado resultados beneficiosos en prevención secundaria a los 4 años de seguimiento (13), ya que la estimación del riesgo relativo para el infarto de miocardio o la muerte coronaria fue

ARTICULOS DE REVISION

Tabla 1

Sesgos potenciales de los estudios no experimentales que analizan el efecto de la terapia hormonal sustitutiva (THS) sobre el riesgo coronario.	
Origen del sesgo	Efecto del sesgo sobre el riesgo relativo de enfermedad coronaria
Se prescriben más los estrógenos en mujeres:	
<ul style="list-style-type: none"> • Mejor educadas (más alto nivel de estudios) • Pertenecientes a clase social mas alta • Más delgadas (porque a mayor delgadez, hay mayor riesgo de osteoporosis) • Sin diabetes, hipertensión o trombosis • En general, más sanas y con menos riesgo 	<p>La THS parece mejor</p> <p>La THS parece mejor</p> <p>La THS parece mejor</p> <p>La THS parece mejor</p> <p>La THS parece mejor</p>
Toman más los estrógenos prescritos aquellas mujeres...	
<ul style="list-style-type: none"> • más cumplidoras y responsables (que se cuidan más) 	La THS parece mejor
Se diagnóstica y trata precozmente la arteriosclerosis en	
<ul style="list-style-type: none"> • mujeres que toman estrógenos (el médico las vigila más y actúa más precozmente sobre la arterioestlerosis, previniendolos infartos) 	La THS parece mejor
Fuente: modificado de referencia (5)	

de 0,99 (intervalo de confianza al 95%: 0,80-1,22). Este ensayo al ser aleatorizado y contar con gran tamaño muestral controla de una manera más rigurosa la mayor parte de los sesgos de confusión mencionados en la tabla 1.

En cuanto a otros ensayos aleatorizados, el estudio *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI), cuya medida de valoración de resultados fueron los cambios en las fracciones lipídicas, encontró que todas las combinaciones de THS que se probaron, condujeron a reducciones en LDL e incrementos de HDL beneficiosas comparadas con placebo (14). De todos modos, también se incrementaron los niveles de triglicéridos. Además, sólo entre el 25 y el 50% de la protección cardiovascular proporcionada por los estrógenos puede ser explicada por los cambios lipídicos. Otros cambios inducidos por los estrógenos

pueden contribuir también a mejorar el riesgo cardiovascular: evitan el incremento en los niveles de fibrinógeno, pueden inhibir la oxidación de LDL, y podrían presentar efecto antagonista del calcio y acciones beneficiosas sobre el endotelio vascular. De todos modos, en el ensayo PEPI, más de un 30% de las participantes tuvo que dejar de tomar el tratamiento a causa de la hiperplasia endometrial. Esta hiperplasia se evita asociando progestágenos al tratamiento estrógeno.

Aunque el estudio HERS (13) que proporciona las pruebas más rigurosas concluye comprobando una falta de eficacia de la THS para prevenir el avance de la cardiopatía isquémica en mujeres ya enfermas (prevención secundaria), es necesario realizar ensayos similares en mujeres *previamente* exentas de *enfermedad coronaria*, ya que lo imperativo es conocer la efi-

ARTICULOS DE REVISION

cacia de la THS como medida de prevención *primaria*. A mitad de la década de los 90 se ha iniciado el estudio de prevención primaria *Women's Health Initiative*, un ensayo multicéntrico aleatorizado con 25.000 mujeres asignadas bien a placebo, bien a recibir sólo estrógenos (nada más que para mujeres con histerectomía previa), o bien a recibir estrógenos combinados con progestágenos. Este ensayo proporcionará evidencias más definitivas, pero no se dispondrá de sus resultados hasta dentro de 5-10 años (15).

Los estudios realizados hasta la fecha no han demostrado una asociación consistente entre la THS y el riesgo de accidentes cerebrovasculares. Una estimación combinada (metanálisis) de 15 estudios encontró que no existía un efecto significativo de los estrógenos sobre el riesgo de ictus al comparar usuarias frente a nunca usuarias (16). En la cohorte de de las Enfermeras, el riesgo relativo ajustado fue de 1,09 para las usuarias de estrógenos combinados con progesterona y de 1,27 (IC 95%: 0,95-1,69) para las usuarias de estrógenos solos (9).

La terapia hormonal como prevención de la osteoporosis

La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más frecuente. Aunque previamente no se diagnosticaba hasta que se producían fracturas, actualmente gracias a la disponibilidad de técnicas fiables de densitometría se define como una reducción de la masa ósea por unidad de volumen. La prevalencia de osteoporosis alcanza el 40% en las mujeres mayores de 60 años. La osteoporosis afecta en España aproximadamente a 3 millones de individuos. El progresivo envejecimiento de la población hace prever un incremento futuro cada vez mayor de la magnitud de este gran problema de salud pública.

En general, la masa ósea del ser humano alcanza su valor máximo entre los 30 y los 35 años. Probablemente la pérdida sea más precoz para el hueso trabecular que para el cortical. A partir de esta edad, la tasa de síntesis y reabsorción es baja, y su finalidad es mantener la masa ósea. A partir de los 40 años comienza una pérdida de hueso trabecular, que afecta sobre todo a columna y porción distal del radio y es mucho más intensa en la mujer. La pérdida de hueso cortical se inicia a los 40-50 años a un ritmo de un 0,3-0,5% anual (cuello femoral, humero, tibia, pelvis...). En las mujeres, en los 5 primeros años tras la menopausia el ritmo es de un 2% al año. En total, se puede perder entre el 20-30% de la masa ósea en los varones y entre el 40-

50% en las mujeres. Esta pérdida de masa ósea es el más importante factor determinante del alto riesgo de fracturas en la mujer postmenopáusicas. Más del 90% de las fracturas de cadera y de las fracturas vertebrales en ancianos se deben a la osteoporosis. La cuarta parte de las mujeres y la décima parte de los hombres entre 60-90 años desarrollan fracturas de vértebras o de cadera debido a la osteoporosis.

No sólo estudios no experimentales sino también ensayos aleatorizados han puesto de manifiesto un efecto beneficioso importante de la THS sobre la densidad ósea (17,18) y también un efecto preventivo significativo sobre las fracturas vertebrales con un riesgo relativo de 0,39 (19).

Los estrógenos reducen el riesgo de fractura de cadera en un 30% y el riesgo de fracturas vertebrales en más de un 50%. Su efectividad es superior a lo que sería esperable a partir únicamente de su efecto sobre la masa ósea (5).

Para prevenir las fracturas osteoporóticas la THS se debe continuar indefinidamente. Un modelo matemático usado para realizar predicciones de probabilidad estimó que el riesgo de fracturas en mujeres de 75-85 años se reduciría en un 73% si tomaban estrógenos continuamente después de la menopausia, en un 57-69% en aquellas que empezaran la THS a los 65 años, y sólo en un 23% en quienes la empezaran en la menopausia, pero la abandonasen a los 65 años (4). Esto se explica porque el riesgo absoluto de fracturas crece exponencialmente con la edad y porque el efecto de los estrógenos desaparece pronto al dejar de tomarlos.

La suplementación con calcio potencia el efecto protector de la THS y la combinación con progestágenos androgénicos (no con acetato de medroxiprogesterona o progesterona micronizada) puede incrementar todavía más la formación de hueso (5).

Riesgos asociados a la terapia hormonal sustitutiva

No todo son ventajas, ya que la THS puede aumentar el riesgo de padecer tanto cáncer de endometrio como cáncer de mama.

Más de 30 estudios no experimentales han constatado un incremento en el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio con la administración de estrógenos solos (sin combinarlos con progesterona). La fuerza de la asociación es importante, ya que el riesgo relativo se sitúa entre 6-8. El exceso de riesgo de carcinoma endometrial aumenta con la

ARTICULOS DE REVISION

Tabla 2

Riesgos relativos de cáncer de mama según tiempo que se estuvo usando la THS distribuido según el tiempo que ha pasado desde que dejaron de usarlo.

Duración de uso y tiempo desde que lo dejaron	Riesgo relativo	(error estándar) (RR) (EE)
Nunca usaron	1,00	(0,021)
Dejaron la THS hace <5 años		
Duración < 1 año	0,99	(0,085)
Duración 1-4 años	1,08	(0,060)
Duración 5-9 años	1,31	(0,079)
Duración 10-14 años	1,24	(0,108)
Duración ≥14 años	1,56	(0,128)
Dejaron la THS hace 5 años o mas		
Duración < 1 año	1,12	(0,079)
Duración 1-4 años	1,12	(0,068)
Duración 5-9 años	0,90	(0,115)
Duración ≥10 años	0,95	(0,145)

* Se utilizó el método de los errores estándar flotantes (Eaton DF, Peto J, Barbiker AGAG. Floating absolute risks: an alternative to relative risk in survival and case-control analysis avoiding an arbitrary reference group. *Stat Med* 1991;10:1025-35) que permite cambiar de grupo de referencia al hacer comparaciones múltiples. Los autores calcularon intervalos de confianza al 99% para los riesgos relativos (RR), a partir del respectivo error estándar (EE), mediante la expresión $IC_{99\%} (RR) = \exp (\ln(RR) \pm 2,576EE)$. Fuente: referencia (22).

dosis y duración del tratamiento. Este aumento de riesgo permanece años después de dejar el tratamiento. De todos modos, en los países donde ha crecido espectacularmente el consumo de hormonas para mujeres postmenopáusicas no se ha observado un aumento paralelo en la mortalidad por cáncer de endometrio. Esto podría deberse a que la mayoría de los cánceres de endometrio (aunque no todos) atribuibles a la ad-

ministración de estrógenos son de baja malignidad.

El aspecto positivo de esta cuestión es que el efecto cancerígeno de los estrógenos sobre el endometrio se previene casi en su totalidad cuando los estrógenos se combinan con progestágenos. Por tanto, es necesario reservar la terapia sólo con estrógenos (sin añadir progestágenos) exclusivamente para las mujeres histerectomizadas.

En cuanto al riesgo de cáncer de mama, existen decenas de estudios cuyos resultados han sido combinados en 6 metanálisis publicados hasta la fecha. Uno de ellos fue realizado por un grupo español (20). Los mejores estudios han encontrado un riesgo relativo de escasa magnitud, pero significativo (21), en las usuarias actuales de estrógenos (RR = 1,2-1,4) o en las usuarias que estuvieron expuestas durante más de 10 años y que lo han dejado recientemente. Un reciente estudio colaborativo (22), que ha analizado conjuntamente los datos originales de 51 estudios epidemiológicos, ha estimado un riesgo relativo de 1,35 para las mujeres que usaron estrógenos durante al menos 5 años (mediana de uso: 11 años); cada año de uso suponía multiplicar por un factor de 1,023 el riesgo de cáncer de mama (ver tabla 2).

A los 5 años de dejar de usar la THS, desaparecía el exceso de riesgo (tabla 2). También se identificó una interacción negativa (modificación del efecto) por el índice de masa corporal: en las mujeres más delgadas, la THS usada durante largo plazo incrementa más el riesgo de cáncer de mama que en las obesas. Este efecto se refiere siempre a la exposición presente mientras se está usando la THS o en los pocos años siguientes tras su abandono.

El riesgo de cáncer de mama es el mismo se acompañen o no los estrógenos de progesterona.

En cuanto a la mortalidad, el estudio colaborativo (22), a pesar de su gran tamaño muestral, no encontró evidencias a favor o en contra de un incremento de la mortalidad por cáncer de mama. Sólo estableció el incremento significativo en la incidencia.

No obstante, hay que volver a considerar que pueden introducirse sesgos en los estudios no experimentales que han analizado la asociación entre THS y cáncer de mama, como muestra la tabla 3.

Teniendo en cuenta que la mayor parte de los sesgos (aunque no todos) tienden a ocultar el efecto adverso de la THS sobre el riesgo de cáncer de mama (acercan al valor nulo), se puede afirmar que si se controlasen totalmente estos sesgos o se hiciese un ensayo aleatorizado de suficiente tamaño, probablemente el

ARTICULOS DE REVISION

Tabla 3

Sesgos potenciales de los estudios no experimentales al analizar la asociación entre terapia hormonal sustitutiva (THS) y riesgo de cáncer de mama.

Origen del sesgo	Efecto del sesgo sobre el riesgo relativo de cáncer de mama
Se prescriben más los estrógenos en mujeres que:	
<ul style="list-style-type: none"> No tienen historia familiar de cáncer de mama 	La THS parece mejor
<ul style="list-style-type: none"> Han tenido una mamografía negativa (se suele pedir esta mamografía antes de prescribirlos) 	La THS parece mejor
<ul style="list-style-type: none"> Tuvieron menopausia prematura u ooforectomía 	La THS parece mejor
<ul style="list-style-type: none"> Más delgadas (porque a mayor delgadez, hay mayor riesgo de osteoporosis y la delgadez protege del cáncer de mama) 	La THS parece mejor
<ul style="list-style-type: none"> Las de clase social más alta, que son -más delgadas 	La THS parece mejor
<ul style="list-style-type: none"> -tienen más tarde su primer embarazo 	La THS parece peor
Toman más los estrógenos prescritos aquellas mujeres,,	
<ul style="list-style-type: none"> más cumplidoras y responsables (que se cuidan más) 	La THS parece mejor
Se diagnostican más casos en ellas	
<ul style="list-style-type: none"> Las que toman THS suelen hacerse mamografías y van más al médico, se detectan más cánceres en ellas 	La THS parece peor

Fuente: modificado de referencia (5)

riesgo relativo de cáncer de mama sería superior al que encontrarán los estudios que no los hayan controlado adecuadamente.

En mujeres que ya han tenido un cáncer de mama, la THS incrementa el riesgo tanto de la aparición de un nuevo cáncer de mama, como de una recidiva, de todos modos, los datos a este respecto son escasos.

Otros efectos asociados a la THS

En cuanto a otros efectos indeseables, la THS se asocia a un mayor riesgo de colecistectomía y de trombosis venosa profunda (5).

Por otra parte, se sugieren algunos otros posibles beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo. Estos beneficios son evidentes en lo que respecta a las infecciones urinarias. Y se están investigando, sin llegar a conclusiones definitivas en lo referente a síntomas depresivos y a deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer.

En un ensayo aleatorizado en mujeres mayores, el tratamiento con estrógenos (en crema vaginal) resultó eficaz para reducir las recidivas de infecciones urinarias (23).

Un metanálisis de 10 estudios no experimentales mos-

ARTICULOS DE REVISION

tró que la THS se asociaba a una reducción significativa de la incidencia de enfermedad de Alzheimer, con un riesgo relativo ponderado de 0,71. De todos modos, los resultados de pequeños ensayos aleatorizados no son concluyentes (24) y los estudios no aleatorizados aún son escasos y presentan algunas deficiencias metodológicas.

Hay datos procedentes de ensayos aleatorizados (25) y de un metanálisis (26) que sugieren que los estrógenos pueden mejorar los síntomas de depresión.

En estudios no experimentales se ha encontrado consistentemente que los estrógenos duplican el riesgo de trombosis venosa profunda. Esto se ha visto confirmado por un ensayo aleatorizado (27). De todos modos, el riesgo, aun duplicándose, sigue siendo muy reducido en términos absolutos (menos de 5 casos por cada 10.000 mujeres-año).

Balance de riesgos y beneficios

La reducción del riesgo coronario es el factor más importante, sin embargo ha resultado algo paradójico el contraste entre el ensayo aleatorizado de prevención secundaria (HERS) que no encuentra beneficio y los datos aportados por la epidemiología no experimental. Para resolver definitivamente esta cuestión será preciso esperar a los resultados de grandes ensayos aleatorizados de prevención primaria.

Por otro lado, si se sopesa la protección respecto a la osteoporosis frente al riesgo de cáncer, se estima que una mujer de 50 años tiene un riesgo del 16% de padecer una fractura de cadera en el resto de su vida (incidencia acumulada) y un riesgo acumulado del 32% de padecer una fractura vertebral; mientras que la incidencia acumulada o riesgo a lo largo del resto de su vida de desarrollar cáncer de endometrio o de mama es sólo del 2,6% y 10%, respectivamente (4). Estos datos inclinan la decisión a favor de iniciar la THS en la mujer menopáusica normal que no presente contraindicaciones. También es revelador el dato de que se encuentra un beneficio (riesgo relativo ajustado = 0,63; intervalo de confianza al 95%: 0,56-0,70) cuando el desenlace que se mide es la mortalidad general considerando conjuntamente todas las causas (28).

De todos modos, no hay un acuerdo unánime y la decisión se debe adecuar al perfil de riesgo y a las preferencias de cada mujer.

Los estrógenos son el tratamiento de elección para la osteoporosis en la mujer postmenopáusica, y también lo son para los bochornos y otros síntomas propios de la menopausia. Las molestias psicológicas y

sociales que pueden tener las infecciones urinarias también inclinan la balanza a favor de la reconmiendaación.

En definitiva, la decisión debe ser individualizada y el protagonismo y la responsabilidad deben ser asumidos por la paciente, tras ser informada de estas perspectivas.

A pesar del balance favorable de los beneficios frente a los riesgos, el uso de THS en las mujeres españolas es muy bajo, en torno a un 4% (29). Posiblemente haya subido en la actualidad a un 8%. Se ha estimado que en España se ahorrarían 28.000 millones de pesetas anuales si todas las mujeres que lo precisan fuesen tratadas con THS (29).

Intervención: pautas de administración

En nuestro país, el tratamiento hormonal sustitutorio está aprobado para:

- síntonias vasomotores invalidantes o intensos,
- alto riesgo de osteoporosis,
- mujeres con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular,
- menopausia natural precoz y
- menopausia quirúrgica antes de los 45-50 años

El beneficio más claro de esta sustitución estrogénica farmacológica es la prevención de la inestabilidad vasomotora que acompaña a la menopausia («*hot flashes*») y de la atrofia del epitelio urogenital y de la piel.

La reconmiendaación del uso de estrógenos en la postmenopausia debe seguir los siguientes principios:

- a) Se deben administrar rutinariamente en toda mujer con menopausia prematura, al menos hasta la edad normal de la menopausia.
- b) Se deben administrar rutinariamente a toda mujer menopáusica que tenga bochornos severos y/o atrofia sintomática del epitelio urogenital, pero cuando ésta es su única indicación, su administración debe limitarse sólo a pocos años tras la menopausia.
- c) Se pueden administrar indefinidamente a toda mujer con menopausia normal, si no hay contraindicaciones, con el ánimo de prevenir la osteoporosis. Las ventajas parecen superar a los inconvenientes, pero no existe un completo acuerdo sobre esta indicación.
- d) Toda mujer que recibe estrógenos debe ser revisada anualmente.
- e) En el tratamiento preventivo de la osteoporosis, el

ARTICULOS DE REVISION

tratamiento hormonal sustitutivo debe mantenerse indefinidamente.

Las contraindicaciones *absolutas* más importantes de los estrógenos en la postmenopausia son:

- Cáncer de mama o endometrio,
- hemorragia genital no diagnosticada,
- enfermedad hepática activa,
- porfiria intermitente aguda,
- enfermedad tromboembólica activa o antecedentes de trombosis venosa profunda en relación con estrógenos,
- embolia pulmonar.

En cambio, serían contraindicaciones *relativas* de la THS:

- Antecedentes familiares de cáncer de mama,
- síndrome varicoso importante,
- hipertensión arterial preexistente,
- hipertrigliceridemia
- edemas cardíacos o nefrológicos,
- diabetes grave,
- miomas uterinos en evolución,
- endometriosis en actividad,

- anemia falciforme,
- epilepsia,
- mastopatía fibroquística importante.

Se pueden administrar 0,625 mg/día de estrógenos conjugados equinos (una dosis menor no suele tener efecto) en un ciclo que comprende los primeros 25 días de cada mes. Si el útero está intacto se añade alguna progesterona (por ej. 2,5 mg/día de medroxiprogesterona continuamente durante todo el mes) o bien 10 mg/día los últimos 12 días para evitar la hiperplasia de endometrio que suele ocurrir en tratamientos estrogénicos prolongados. En el ensayo PEPI (14) la incidencia de hiperplasia endometrial fue inferior al 1% en las mujeres que tomaron combinadamente estrógenos y progesterona.

Las mujeres más jóvenes pueden requerir dosis más elevadas de estrógenos que las mujeres más mayores. Otras alternativas a los estrógenos equinos son el 17-beta-estradiol oral a dosis de 1-2 mg/día o en implante de 50 mg cada 6 meses. En cuanto a los progestágenos, además del acetato de medroxiprogesterona, se pueden administrar tanto norgestrel (0,15 mg/día), como noretisterona (1 mg/día) o progesterona micronizada (200 mg/día) todos ellos durante 12 días en cada mes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-González MA, Martínez González J, Ruiz-Canela M. Medicina basada en evidencias. Meta-análisis. En: Martínez-González MA, de Irala-Estévez J (eds). Métodos en Salud Pública. Pamplona: Newbook, 1999; 54-65.

2. Calaf Alsina J, Bonfill X, Cabero i Roura A, et al. Conferencia de consenso: criterios de administración de la terapia hormonal sustitutiva. Prog Obst Gin 1995; 38: 3-6.

3. Consensus conference: osteoporosis. JAMA 1984; 252: 799-802.

4. Postmenopausal Hormone

Prophylaxis. En: US. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd Ed. Alexandria, Virginia: International Medical Publishing, 1996; 829-843. (Se puede encontrar el texto íntegro en: <http://odphp.osophs.dhhs.gov/pubs/guidecps/pcpstoc.htm> o bien en <http://158.72.20.10/pubs/guidecps/>)

5. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. BMJ 1998; 317: 457-61.

6. Martínez-González MA, Gómez Gracia E, Araquistain Echabe JM. Epidemiología y prevención de las enfermedades

cardiovasculares. En: Martínez-González MA, Guillén Grima F (eds). Estilos de vida y Salud Pública. Pamplona: Newbook, 1999; 17-34.

7. Martínez González J, Martínez-González MA. Terapia hormonal sustitutiva. En: Martínez-González MA, Guillén Grima F (eds). Estilos de vida y Salud Pública. Pamplona: Newbook, 1999; 103-110.

8. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations. Annu Rev Public Health 1998; 19: 55-72.

ARTICULOS DE REVISION

9. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.

10. de Irala J, Fernández-Créhuet R. *Apuntes de Epidemiología General*. Newbook, 1996.

11. Martínez-González MA. Sesgos y error aleatorio. *Mapfre Medicina (Madrid)*. 1996; 7 (Supl. IV): 69-78.

12. Newton KM, Lacroix AZ, McKnight B, et al. Estrogen replacement therapy and prognosis after first myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 269-77.

13. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.

14. Writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

15. Rossouw JE, Finnegan LP, Harlan WR, et al. The evolution of the Women's Health Initiative: perspectives from the NIH. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 50-55.

16. Grady D, Rubin SM, Petitti

DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in post-menopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.

17. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Walborn W. The comparative effect on bone density, endometrium and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). *JAMA* 1996; 276: 1397-403.

18. Writing group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.

19. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1-9.

20. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodríguez M, Rodríguez-Contreras R, et al. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-294.

21. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.

22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer.

Lancet 1997; 350: 1047-59.

23. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-6.

24. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-95.

25. Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, Ulrich LG, Eiken P, Nielsen SP. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychother Psychosom* 1998; 67: 259-65.

26. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psycho-neuro-endocrinology* 1997; 22: 189-212.

27. Grady D, Hulley SB, Furberg C. Venous thromboembolic events associated with hormone replacement therapy [carta]. *JAMA* 1997; 278: 477.

28. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.

29. López-García G. Editorial. *Rev Med Univ Navarra* 1991; 36: 173.

El hombre entre la libertad y el determinismo

L. M.^a Gonzalo

Universidad de Navarra

La polaridad libertad-determinismo es una de las paradojas de nuestro tiempo. Por un lado, hay una defensa a ultranza de la libertad y por otro, la investigación biológica va aportando datos que llevan a un buen número de científicos a admitir el determinismo en la conducta humana.

Un hecho de constatación diaria es que todos defienden con uñas y dientes su libertad, tanto a nivel personal como familiar y social. Los jóvenes, sobre todo, son especialmente sensibles a cualquier actuación que juzgan lesiva de su libertad, aunque en algunas ocasiones lo que defienden más que la libertad es el libertinaje. Uno de los peores insultos, ahora, es tachar de nazi a una persona o a un régimen y cualquier partido político tiene como lema defender la libertad de los ciudadanos.

Frente a esta glorificación de la libertad –no siempre entendida en el buen sentido–, determinados descubrimientos neurocientíficos y genéticos van minando al menos aparentemente el libre arbitrio del hombre y llevan a pensar a algunos que somos seres totalmente condicionados. Éstos suelen afirmar, como decía Spinoza (1) que la ignorancia de las causas que nos mueven a actuar, es la que nos lleva al convencimiento utópico de que somos libres.

El problema libertad-determinismo no es nuevo. Desde la filosofía clásica hasta nuestros días, es un tema debatido con apasionamiento, y no es de extrañar pues, según se admita o se niegue la libertad humana, la condición del hombre cambia radicalmente. Si no hay libertad no hay responsabilidad y si no hay responsabilidad no tienen sentido las leyes penales.

Biología y determinismo

Veamos cuales son los hechos biológicos que han dado pie a que algunos científicos hayan puesto en tela de juicio el libre arbitrio del hombre.

Reflexólogos: Uno de estos descubrimientos, el primero en orden cronológico, es el de los reflejos condicionados. Según Pavlov (2) la conducta, desde las res-

puestas sencillas hasta las más complejas, es fruto de reflejos condicionados. La mayor parte se desarrollan al margen de nuestra conciencia por lo que dan la impresión de que provienen de una decisión de la voluntad. Por eso Pavlov, refiriéndose a la libertad decía: «El libre arbitrio puede ser examinado bajo un punto de vista estrictamente científico (reflejos condicionados)... puesto que el hombre es un sistema, una máquina, y está sometido, como cualquier otro sistema de la naturaleza, a las leyes naturales».

Conductistas. Los conductistas, basados en buena parte en la doctrina pavloviana, afirman que la conducta del hombre es fruto del entorno. Sltinner (3), uno de los más conocidos behavioristas afirmó que: «el ambiente social constituye lo que denominamos una cultura y modela y mantiene la conducta de aquellos que viven inmersos en ella». Más adelante, mencionando una frase de Seldes (4), escribió: «el hombre es una criatura de las circunstancias. Si cambiáranos los ambientes de treinta pequeños hotentotes y treinta niños de la aristocracia inglesa, los aristócratas se convertirían en hotentotes y los hotentotes en pequeños conservadores~>».

Psicocirugía. La psicocirugía, iniciada con la leucotomía frontal de Egas Moniz (5), también ha servido de base al determinismo de algunos neurocientíficos. Cuando se seccionan las fibras que proyectan al lóbulo frontal, se producen notables cambios en la psicología del leucotomizado: disminuye la agresividad, desaparece la ansiedad, el comportamiento ético es el de una persona sin moral ni vergüenza social (en contraste manifiesto con la conducta anterior). Por otra parte, son incapaces de resolver problemas complejos, aunque el cociente intelectual no se encuentra afectado. La lobotomía frontal provoca, pues, un verdadero cambio de personalidad.

Experimentos de destrucción de centros hipotalámicos han logrado cambiar la conducta alimentaria. Cuando se elimina el centro de la sociedad (6), situado en la región tuberal, aparece un apetito