

## LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA: MANDAN LAS EVIDENCIAS

P. BETANCOR LEÓN<sup>a</sup> Y E. BETANCOR SANTANA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA.  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. NEGRÍN.  
LAS PALMAS DE GRAN CANARIA.  
<sup>b</sup>SERVICIO DE GERIATRÍA.  
HOSPITAL CENTRAL DE LA CRUZ ROJA. MADRID.

La terapia hormonal sustitutiva se ha venido utilizando durante décadas no sólo para el control de las manifestaciones del síndrome menopáusico, situación para la que ha demostrado efectividad, sino también, basado en los resultados de diversos estudios observacionales, como intervención preventiva de las enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, deterioro cognitivo y demencias, hasta convertirse en una de las actividades preventivas más frecuentes. Los recientes ensayos clínicos randomizados y controlados, especialmente el *Women's Health Initiative* (WHI), han venido a demostrar no sólo la ausencia de beneficio en la protección cardiovascular –indicación aparentemente más beneficiosa–, sino incluso un ligero incremento del riesgo coronario y de ictus, con mayor riesgo de carcinoma invasivo de mama, enfermedad tromboembólica y demencia, pero con beneficio en la protección de la fractura osteoporótica y, en menor medida, del carcinoma de colon. En esta revisión se analizan las evidencias actuales sobre los riesgos y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva.

**PALABRAS CLAVE:** terapia hormonal sustitutiva, riesgo coronario, fractura osteoporótica.

Hormone replacement therapy has been successfully used for decades not only to control menopausal symptoms, for which it has been proven effective, but also, based on several observational studies, as a primary intervention for cardiovascular diseases, osteoporosis, cognitive impairment and dementias. As a result, it has become one of the most frequently used preventive measures. Recent randomized and controlled studies, the WHI in particular, have shown, however, that while hormone replacement therapy does offer protection against osteoporotic bone fractures and, to a lesser extent, colon carcinoma, it does not offer cardiovascular protection, supposedly the most beneficial aspect of treatment, observing actually a slight increment of the risk of coronary heart disease, stroke, invasive breast cancer, thromboembolic disease and dementia. In this review the current evidences about risk and benefits of hormone replacement therapy are analysed.

**KEY WORDS:** hormone replacement therapy, risk of coronary heart disease, osteoporotic bone fracture.

### INTRODUCCIÓN

La menopausia es un fenómeno fisiológico y universal: todas las mujeres, si no mueren precozmente, llegarán a ser menopáusicas, bien sea de forma natural alrededor de los 50 años o, menos frecuentemente, inducida por fallo ovárico precoz o por castración. Sin embargo, menos del 25% de las mujeres están libres de síntomas durante la transición menopáusica y en más del 25% los síntomas, especialmente los vasomotores, son tan severos como para afectar de forma significativa la calidad de vida<sup>1</sup>. Por ello no extraña que desde hace casi seis décadas se hayan intentado aliviar dichas molestias con la administración de estrógenos.

Dado que parecía existir una mayor prevalencia de determinadas enfermedades tras la desaparición de las reglas, hecho se-

ñalado inicialmente para la osteoporosis por Albright, se amplió el abanico de indicaciones de los estrógenos para convertirse en una intervención preventiva habitual de la mayoría de los procesos crónicos que afectan con frecuencia a la mujer mayor, en muchas ocasiones con escasas o nulas evidencias en que sustentar su utilización.

Las evidencias actuales que demuestran el beneficio de los estrógenos para el tratamiento de los síntomas vasomotores (sófocos, sudoración nocturna, trastornos del sueño)<sup>2</sup> y urogenitales (sequedad vaginal, atrofia urovaginal)<sup>3</sup> derivan de ensayos clínicos bien diseñados y controlados, cuyos resultados confirman claramente su eficacia (evidencia grado A). Por sobrepasar el marco señalado para esta revisión no profundizaremos más en estos aspectos, aunque conviene señalar que pueden existir alternativas terapéuticas a los estrógenos por vía sistémica para algunas de estas molestias.

Sin embargo, la utilización de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en la prevención de las fracturas osteoporóticas, enfermedades cardiovasculares, cáncer de colon o demencias, entre otras indicaciones que han sido frecuentes en los pasados

años, se han basado hasta fechas muy recientes en estudios observacionales con diseños y resultados controvertidos. La revisión de la evolución de la THS resulta muy ejemplarizante y aleccionadora para los médicos: ha sido empleada durante muchas décadas en la prevención de la enfermedad cardiovascular de la mujer hasta hace poco, al punto que su indicación fue considerada como criterio de calidad asistencial, pese a no disponer de evidencias sólidas que la sustentara. Los recientes ensayos clínicos han venido a demostrar que estábamos equivocados.

### OSTEOPOROSIS

Desde hace muchos años se sabe que la menopausia es el principal factor de riesgo para la osteoporosis y que una gran mayoría de las mujeres desarrollarán osteoporosis y con frecuencia fracturas. Por ello no extraña la utilización de THS en su prevención y tratamiento.

Existen pruebas claras del incremento de la masa ósea en mujeres tratadas con THS en comparación con las que reciben placebo. El metaanálisis de Wells<sup>4</sup>, que in-

Correspondencia: P. Betancor León.  
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario Dr. Negrín.  
Barranco de la Ballena, s/n.  
35020 Las Palmas de Gran Canaria.  
Correo electrónico: pbetancor@dcmq.ulpgc.es

cluye 56 ensayos con THS, demuestra una ganancia de masa ósea a los dos años de 6,8%, 4,5% y 4,1 % en columna lumbar, muñeca y cuello de fémur, respectivamente, y con una relación dosis/respuesta significativa. Sin embargo, las evidencias del beneficio de THS en la prevención de fracturas son más escasas y menos contundentes. Limitando las referencias a los ensayos con series amplias y seguimientos prolongados se encuentran pocos estudios bien diseñados y cuyo resultado final primario sea la prevención o el tratamiento de la osteoporosis y la reducción de las fracturas. En el estudio HERS, 2.763 mujeres con una edad media de 67 años y con cardiopatía coronaria fueron aleatorizadas a estrógenos conjugados equinos (0,625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) frente a placebo durante 4,1 años<sup>5</sup>. Aunque la incidencia de fracturas fue un resultado final secundario, no se encontraron diferencias entre los dos grupos. La prolongación del ensayo en 2.321 mujeres hasta los 6,8 años tampoco mostró diferencias en la incidencia de fracturas<sup>6</sup>. El metaanálisis de Wells<sup>4</sup>, que incluye también el análisis de las fracturas, revisa 5 estudios que evalúan las fracturas vertebrales radiográficas, encontrando una reducción del 34%, que no alcanza significación estadística, al igual que la reducción acumulada obtenida de los 6 estudios de fracturas no vertebrales que fue de 13%. Otro metaanálisis de fracturas no vertebrales<sup>7</sup> que incluye 22 estudios encuentra una reducción del riesgo relativo (RR) de 27%.

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI)<sup>8</sup> demuestra una reducción del riesgo de fracturas tanto vertebrales como de cadera de 34% (HR 0,45-0,98) en las pacientes con estrógenos equinos combinados/acetato de medroxiprogesterona y de 39% (HR 0,41-0,91) en las pacientes histerectomizadas en tratamiento con estrógenos conjugados<sup>9</sup>. Hay que señalar que tanto en las mujeres con útero intacto que recibieron estrógeno/medroxiprogesterona, como las histerectomizadas tratadas sólo con estrógenos, el análisis de las fracturas fue un resultado final secundario. En cualquier caso se puede concluir a este respecto que la THS es efectiva en la prevención de la osteoporosis (nivel A).

## ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de discapacidad y muerte en la mujer postmenopáusica. Es conocido desde hace mucho tiempo que la cardiopatía isquémica es menos frecuente en la mujer que en el hombre en todos los países, independientemente de las tasas de mortalidad, estilo de vida, dieta o tipo de trabajo<sup>10</sup>. Es más, el riesgo absoluto de mortalidad para cada edad, ajustado a cada factor de riesgo, es menor en las mujeres, aunque el RR de cada factor sea similar en ambos sexos<sup>11</sup>.

Esta protección de la mujer frente a la aterosclerosis ha sido atribuido, en base a los estudios epidemiológicos, al efecto de las hormonas sexuales: a) la cardiopatía isquémica es más frecuente en mujeres con menopausia precoz; b) es infrecuente durante la edad fértil, c) aumenta la frecuencia tras castración quirúrgica, y d) parece menos frecuente con la utilización de la THS. Todo ello hizo pensar, sin otras pruebas convincentes, que la menopausia es un estado de riesgo cardiovascular elevado. Sin embargo, hace casi cincuenta años que Tracy<sup>12</sup> demostró que, a diferencia de lo observado en el cáncer de mama, claramente relacionado con los estrógenos, no existía un cambio en la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica coincidente con los años de la menopausia, hecho corroborado por otros estudios<sup>13</sup>. Pese a ello el mito ha persistido hasta nuestros días.

No extraña por ello la utilización de la THS en la prevención cardiovascular. Varios estudios observacionales, transversales y prospectivos parecían apoyar esta hipótesis. El metaanálisis de Barret Connor<sup>14</sup>, y sobre todo el de Grady<sup>15</sup>, dieron el soporte científico para que varias organizaciones, como la *American College of Physicians* y la *American Heart Association* entre otras, recomendaran ofrecer THS a todas las mujeres postmenopáusicas para la prevención de la cardiopatía isquémica. La recomendación de THS pasó a ser considerada como criterio de calidad de la práctica clínica, pese a conocerse el aumento de riesgo de cáncer de mama y de trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar (TVP/TEP). La utilización de THS se apoyaba, además, en los beneficios ob-

tenidos sobre varios factores de riesgo, es decir, existe plausibilidad biológica para la THS: reduce el colesterol ligado a lipoproteína de baja densidad (LDL), aumenta el colesterol ligado a lipoproteína de alta densidad (HDL), reduce el fibrinógeno, la lipoproteína a [Lp(a)], la insulina y el PAI-1<sup>16,17</sup>.

Los ensayos clínicos randomizados con THS frente a placebo y con enfermedad cardiovascular como resultado final publicados en los últimos años han proporcionado las pruebas, aparentemente definitivas, del error al que nos habían conducido los estudios observacionales. El estudio HERS<sup>18</sup> fue el primer gran ensayo clínico doble ciego, randomizado y controlado con placebo, que incluyó 2.763 mujeres postmenopáusicas de 67 años de media de edad y cardiopatía coronaria previa. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir un comprimido con estrógenos conjugados equinos (0,625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) o placebo. Tras 4,1 años de seguimiento no se observaron diferencias en el resultado final combinado –infarto no mortal y muerte de origen coronario– con RR 0,99; (intervalo de confianza [IC] 95% 0,80-1,22), pese a una mejoría significativa en el perfil lipídico. Durante el estudio se observó un aumento muy significativo de la mortalidad en el grupo tratado durante el primer año con reducción en los años siguientes. Los resultados de este estudio desencadenaron una considerable polémica con críticas por el diseño, la edad de las pacientes, el cumplimiento, el tipo de estrógenos utilizados o su asociación con medroxiprogesterona y el tiempo de seguimiento. Se realizaron múltiples análisis estadísticos pero los resultados fueron consistentes. La prolongación hasta los 6,8 años en 2.321 mujeres no modificó los resultados (RR 0,99; IC 95% 0,84-1,17)<sup>19</sup>. Un análisis posterior tampoco demostró disminución del riesgo de ictus (RR 1,23; IC 95% 0,89-1,70)<sup>20</sup>. De igual manera, el *Women's Estrogen for Stroke Trial* (estudio WEST)<sup>21</sup> no demostró ningún beneficio de la THS en la prevención secundaria del ictus, mortal o no mortal.

Otros estudios menos amplios de prevención secundaria proporcionan resultados consistentes. El estudio *Papworth Atherosclerosis Study* (PHASE)<sup>22</sup> incluye 255 mu-

jeres con enfermedad coronaria, demostrada por angiografía, de 66 años de edad media, que son aleatorizadas a  $17\beta$ -estradiol en parches, con o sin noretisterona, según tuvieran o no útero, frente a placebo y seguidas durante 31 meses de media. Al final del estudio no existieron diferencias entre los dos grupos, pero se observó una tendencia a mayor riesgo de eventos durante el primer año en el grupo tratado, de forma semejante a lo observado en el estudio HERS. En el estudio *Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial* (ESPRIT)<sup>23</sup> con estradiol frente a placebo, tampoco hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos. Resultados similares a los señalados se encontraron en dos estudios angiográficos<sup>24,25</sup>, incluso con progresión de las lesiones y eventos coronarios y cerebrales en el estudio WAVE<sup>25</sup>.

En julio de 2002 se interrumpe, antes del tiempo inicialmente previsto, el estudio WHI, el ensayo clínico más importante que pretendía valorar el efecto de la THS en la prevención primaria de la cardiopatía coronaria como resultado final principal<sup>26</sup>, por ser superiores los daños que los beneficios, especialmente el riesgo de cáncer de mama. El WHI incluye 16.608 mujeres postmenopáusicas presuntamente sanas, de 50-79 años de edad, aleatorizadas a recibir un comprimido diario de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg) con acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) o placebo. Tras 5,2 años de seguimiento el RR de cardiopatía coronaria fue de 1,29 (IC 95% 1,02-1,63) y para ictus de 1,41 (IC 95% 1,07-1,85). La comunicación de los resultados fue un auténtico drama médico cuya trascendencia sobrepasó ampliamente los ámbitos científicos para ocupar la primera página de muchos medios de comunicación social. Al igual que con el estudio HERS, la polémica generada fue notable, tratando de buscar defectos en el diseño, la edad de las pacientes, el seguimiento, el tipo de hormona utilizada, etc. Pero los resultados son consistentes, independientes de la edad, con mayor riesgo durante el primer año y también superior en las mujeres más cumplidoras<sup>27</sup>, por lo que el análisis por intención de tratar puede estar infravalorando el riesgo.

Otra rama del estudio WHI incluye una serie muy amplia de pacientes con histerectomía (10.739 mujeres) aleatorizadas a

estrógenos conjugados equinos (0,625 mg) frente a placebo<sup>28</sup>. El estudio debía terminar en 2005, pero en marzo de 2004, con 6,8 años de seguimiento promedio, los Institutos de la Salud deciden finalizarlo prematuramente por un exceso de riesgo de ictus (RR 1,39; IC 95% 1,10-1,77), demencia y deterioro cognitivo moderado. De nuevo se comprueba la ausencia de beneficio en la prevención de las enfermedades cardiovasculares con RR 1,12 (IC 95% 1,01-1,24).

De los resultados de los estudios randomizados con THS, y especialmente del WHI, ha sido sin duda la ausencia de beneficio, incluso con un aumento discreto del riesgo coronario y cerebrovascular, los más sorprendentes e inesperados, que contradicen los resultados previos de los estudios observacionales que sustentaban esta indicación de THS como la más beneficiosa. Efectivamente, las enfermedades cardiovasculares son con mucho la primera causa de discapacidad y muerte en la mujer postmenopáusica y cualquier intervención capaz de reducir su riesgo parecía correcta, incluso asumiendo que se acompañaba de un mayor riesgo de cáncer de mama y TVP/TEP<sup>15</sup>. Sin embargo, es una gran enseñanza para los médicos y que nos obliga a ser mucho más prudentes, máxime en las intervenciones preventivas en las que cualquier efecto secundario es menos aceptable que cuando aparece en el curso de un tratamiento necesario. Resulta igualmente aleccionador un metaanálisis, publicado casi simultáneamente con el WHI, que incluye el resultado de 22 estudios observacionales comparado con otros 5 en los que se controló la clase social, el nivel educativo y el tipo de trabajo. Los estudios controlados no demostraron ninguna protección coronaria de la THS a diferencia de los no controlados<sup>29</sup>, lo que obliga a poner en duda la interpretación de sus resultados.

No están suficientemente claros los mecanismos responsables de la falta de protección de las hormonas frente a las enfermedades cardiovasculares, puesto que modifican favorablemente varios factores de riesgo (reducción de c-LDL, aumento de c-HDL, disminución de Lp(a), de fibrinógeno y de PAI-1). Sin embargo, los estrógenos presentan efectos adversos sobre otros factores de riesgo, incluyendo aumento de

triglicéridos, de partículas LDL pequeñas y densas, de proteína C reactiva, de factor VII, del fibrinopéptido A y del fragmento 1+2 de protrombina<sup>5,6,21</sup>.

## CÁNCER DE MAMA

Las evidencias de la asociación entre THS y cáncer de mama en los estudios observacionales son discordantes, dependiendo del tipo de hormonas utilizadas, la dosis y el tiempo de tratamiento. La mayoría de los estudios epidemiológicos han encontrado un incremento del riesgo de cáncer de mama asociado al uso de THS<sup>30</sup>, riesgo que aumenta en relación al tiempo de utilización y que desaparece tras 5 años sin tratamiento. Igualmente, en los estudios observacionales se comprueba que el riesgo aumenta con la asociación de estrógenos con progestágenos. Además, se ha señalado como más frecuente el tipo no invasivo, con receptores positivos para estrógenos y progesterona, y biológicamente más benignos<sup>31,32</sup>.

Los estudios randomizados han venido a confirmar un mayor riesgo de cáncer de mama con THS. El estudio WHI demuestra un incremento de RR de 1,24 (IC 95% 1,01-1,54), sin diferencias respecto al placebo en la frecuencia de los diferentes tipos histológicos, la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la presencia o ausencia de receptores, con mayor tamaño y adenopatías más frecuentes, hasta el punto de que fue el motivo principal para interrumpir el estudio antes del tiempo previsto<sup>33</sup>. El exceso de riesgo tras 5,2 años de seguimiento fue de 26%, resultados coincidentes con lo encontrado en los estudios observacionales (15%). Además, la utilización de THS se acompaña de mamas más densas que dificultan la valoración de la mamografía. Resulta curioso señalar que en el grupo de mujeres con histerectomía que recibían estrógenos conjugados sin progesterona no se observó aumento significativo de cáncer de mama<sup>28</sup>. El estudio Million<sup>34</sup> analiza la relación entre los diferentes tipos de THS y cáncer de mama en 1.084.110 mujeres británicas de 50-64 años de edad, en las que durante el seguimiento de 2,6 a 4,1 años se diagnosticaron 9.364 cánceres invasivos de mama y 637 muertes por la misma cau-

sa. Las mujeres fueron reclutadas en el programa de mamografía realizando una encuesta sobre la utilización y tipo de hormonas utilizadas. Las mujeres en tratamiento con hormonas tuvieron un aumento en la incidencia (RR 1,66; IC 95% 1,58-1,75) y muerte por cáncer de mama (RR 1,22; IC 95% 1,00-1,48). El aumento del riesgo se observó tanto en las que utilizaban solo estrógenos (RR 1,30; IC 95% 1,21-1,40), como en las que utilizaban terapia combinada de estrógenos/progestágeno (RR 2; IC 95% 1,88-2,12) o tibolona (RR 1,45; IC 95% 1,25-1,68), independientemente de que la pauta de tratamiento fuera continua o secuencial, del tipo de estrógeno utilizado o de que su administración fuera oral, transdérmica o implantada. El riesgo aumentaba con el tiempo de utilización, pero era observable desde el primer año de tratamiento. Este incremento del riesgo se traduce a los 10 años en un exceso de cáncer de mama de 5 (IC 95% 3-7) en las mujeres que utilizan sólo estrógenos o de 19 (IC 95% 15-23) en las que utilizan terapia combinada de estrógeno/progestágeno.

## DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

Durante el período perimenopáusico las mujeres refieren con frecuencia sensación de pérdida de memoria que parece mejorar con THS. Los estudios observacionales parecían apoyar la existencia de una reducción del riesgo de desarrollar Alzheimer y otros tipos de demencias con la terapia hormonal. El *CACHE County Study*<sup>35</sup>, un estudio observacional de tipo longitudinal, encontró una marcada reducción del riesgo de Alzheimer (HR 0,41; IC 95% 0,17-0,86) en las mujeres que utilizaron THS durante más de 10 años. Sin embargo, los resultados de diversos ensayos clínicos son divergentes, y la mayoría de ellos se basan en series muy cortas o utilizan instrumentos de medida no validados.

El *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS)<sup>36</sup>, parte del estudio WHI, analiza el efecto de la administración de estrógenos conjugados con medroxiprogesterona frente a placebo en la función cognitiva de 4.894 mujeres de 65-79 años sin demencia al inicio del estudio y se-

guidas durante un promedio de 4,2 años. La valoración del estado cognitivo por el *Mini-Mental State Examination* modificado (MMTm) demostró una ligera disminución (6,7%) en el grupo tratado con hormonas respecto al grupo con placebo (4,8%) ( $p = 0,008$ ).

El grupo de mujeres histerectomizadas (3.200) en tratamiento con estrógenos conjugados equinos, sin progestágenos, fue seguido durante 5,4 años y mostró una disminución de la puntuación en el MMTm de 0,26 unidades respecto al placebo ( $p = 0,04$ ), y el riesgo de desarrollar una disminución de 10 puntos en la escala de 1,47 (IC 95% 1,04-2,07), siendo el riesgo mayor en las mujeres con menor función cognitiva al inicio del estudio<sup>37</sup>.

## TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA /TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Los resultados de los estudios observacionales<sup>38</sup> mostraron un aumento del riesgo de TVP/TEP. Los ensayos clínicos randomizados como el estudio HERS y el estudio WHI han venido a confirmar tales resultados. En este último el aumento del riesgo de TVP/TEP fue de 2,11 (IC 95% 1,26-3,55). Los resultados de los diferentes estudios demuestran que el riesgo de TVP/TEP se duplica con la utilización de THS, siendo mayor durante el primer año y disminuyendo posteriormente. Se ha señalado que la administración transdérmica de estrógenos<sup>39</sup> se acompaña de menor riesgo que la vía oral.

## OTROS PROCESOS

La utilización de hormonas se ha asociado, tanto en estudios observacionales como en ensayos clínicos randomizados controlados con placebo, con un mayor riesgo de litiasis biliar, aunque no existen estudios en los que se analice este proceso como resultado principal<sup>19,40</sup>.

Se ha descrito en los estudios observacionales una reducción discreta del riesgo de cáncer de colon<sup>41</sup> con la THS. En el estudio HERS II<sup>19</sup>, tras un seguimiento de 6,8 años con estrógenos conjugados con me-

droxiprogesterona frente a placebo, también se observó una reducción, aunque no significativa, del riesgo de cáncer colorrectal (RR 0,81; IC 95% 0,46-1,45). En el estudio WHI<sup>8</sup>, sin embargo, la reducción fue significativa, aunque discreta (RR 0,63; IC 95% 0,32-1,24), que no fue confirmada en el grupo de mujeres histerectomizadas<sup>9</sup> tratadas sólo con estrógenos conjugados (RR 1,08; IC 95% 0,75-1,55).

Tampoco se ha demostrado en los estudios randomizados beneficios significativos en la calidad de vida ni en la depresión de las mujeres postmenopáusicas<sup>42</sup>.

## CONCLUSIONES

Durante varias décadas hemos utilizado la THS no sólo para aliviar los síntomas menopáusicos, que puede estar justificado, sino como quimioprevención de varios procesos crónicos, sin que existieran pruebas definitivas de su beneficio e inocuidad. Los ensayos clínicos randomizados de los últimos años confirman que la THS previene la osteoporosis y reduce, muy discretamente, el riesgo de cáncer colorrectal, a cambio de un aumento en el riesgo de cáncer de mama, enfermedad tromboembólica y en menor medida de enfermedad biliar. La diferencia principal entre los resultados de los ensayos clínicos respecto a los observacionales, la gran sorpresa podríamos decir, es que la THS no sólo no ofrece ninguna protección cardiovascular ni frente a las demencias, sino que incluso aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica e ictus, si bien discretamente. Dada la magnitud de la mortalidad por enfermedad cardiovascular respecto a las otras causas en la mujer postmenopáusica, sería la principal indicación para su prescripción, de ser ciertos los resultados de los ensayos no randomizados, y la existencia de alternativas al menos tan eficaces y con menos efectos secundarios para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Pero hay que rendirse a las evidencias actuales y, en base a ellas, se puede concluir que la única que, al menos mientras no se demuestre lo contrario, le resta a la THS es el control de los síntomas menopáusicos, cuando no puedan ser controlados por otros medios con menos efectos secundarios, durante el menor tiempo posible y con los

controles adecuados. Debemos aprender para el futuro a utilizar con mayor rigor las evidencias antes de implementar cualquier programa preventivo, y con las pruebas actuales debemos concluir despidiéndonos de la terapia hormonal sustitutiva: descanse en paz la THS.

## BIBLIOGRAFÍA

- Porter M, Penney GC, Russell D, Russell E, Templeton A. A population based survey of women's experience of the menopause. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1025-8.
- Greendale G, Reboussin Hogan P. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obst Gynecol.* 1998;92:982-8.
- Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Bigerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obst Gynecol.* 1998;92:722-7.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal women. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23:529-39.
- Cauley J, Black DH, Barrett-Connor E, Harris F, Shields K, Applegate W, et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med.* 2001;110:442-50.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady P, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288:58-66.
- Torgenson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA.* 2001;285:2891-7.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-12.
- Kalin MF, Zumoff B. Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids.* 1990;55:330-52.
- Isles CG, Hole DJ, Hawthorne VM, Lever AF. Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: comparison with men. *Lancet.* 1992;339:702-6.
- Tracy RE. Sex difference in coronary disease: two opposing views. *J Chronic Dis.* 1966;19:1245-51.
- Tunstal-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet.* 1998;351:1425-7.
- Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1991;265:1861-7.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1992;117:1016-37.
- The Writing Group for the PEPi Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimes on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPi Trial). *JAMA.* 1995;273:199-208.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999;340:1801-11.
- Hulley S, Grady D, Bush 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. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280:605-13.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky H, 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.
- Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation.* 2001;103:638-42.
- Viscoli CH, Brass LH, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345:1243-9.
- Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG.* 2002;109:1056-62.
- Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2002;360:2001-8.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:522-9.
- Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WY, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2432-40.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk 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.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349:523-34.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black M, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-12.
- Humphrey LL, Chan BK, Sox H. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2002;137:273-84.
- Collaborative group on hormonal factor 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.
- Verkooijen HM, Fioretta G, Vlastos G, Morabia A, Schubert H, Sappino AP, et al. Important increase of invasive lobular breast cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Int J Cancer.* 2003;104:778-81.
- Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, et al. Relationship between long durations and different regimes of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA.* 2003;289:3254-63.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass H, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003;289:3243-53.
- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362:419-27.
- Zandi PP, Carlson MC, Plasman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA.* 2002;288:2123-9.
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Hendersen VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:2663-72.

37. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291: 2959-68.
38. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for de U.S. Preventive Services Task Forces. *Ann Intern Med*. 2002;136: 680-90.
39. Lowe GD. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: increase risk of venous thromboembolism and stroke, and no protection from coronary heart disease. *J Intern Med*. 2004;256:361-74.
40. Grodstein F, Colditz G, Stampfer M. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol*. 1994; 83:5-11.
41. Nanda K, Bastian L, Hasselblad V. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1999;93:880-8.
42. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on Health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003;348:1839-54.