

# Más puntualizaciones sobre la terapia hormonal sustitutiva: cada cosa en su sitio

**Antonio Bazarra**

Departamento de  
Ciencias de la Salud  
Universidad  
de La Coruña

Es una idea errónea pensar que con sólo la terapia hormonal sustitutiva (THS) se solucionaría el problema de la osteoporosis en la postmenopausia<sup>1</sup>, por mucho que con el déficit estrogénico un tercio de las postmenopáusicas sean perdedoras rápidas del calcio de sus huesos y que una de cada dos mujeres a lo largo de su vida vaya a desarrollar una osteoporosis.

Por otra parte, también es erróneo el planteamiento que se hace sobre esta terapia por otros<sup>2,3</sup>. Ni un punto de vista ni el opuesto sino todo lo contrario, incurriendo, en nuestra humilde opinión, ambos en sendos fallos de teoría y de hipótesis nula como pondremos de manifiesto en su momento.

Los estudios epidemiológicos sobre el síndrome osteoporótico son muy escasos en nuestro entorno y no nos queda otra solución que beber en fuentes extrañas, con a veces no muy acertadas extrapolaciones.

En Bélgica la estancia hospitalaria media de una fractura femoral proximal o fractura de cuello de fémur es de unos 33 días y los costes son de unos 245.000 francos belgas. Los costes anuales de este proceso en Estados Unidos ascienden a más de 10 mil millones de dólares. Teniendo en cuenta que la población de España es unas 8 veces menor, los gastos ascenderían a unos 2.000 millones de euros.

La población española tiende al envejecimiento por lo que la osteoporosis se hará cada vez más evidente, siendo necesario atajarla y hacer estudios serios a partir de los cuales poder sacar conclusiones.

En un estudio realizado en Michigan, el 80% de mujeres americanas de raza blanca de más de 65 años mostraban signos radiológicos de osteoporosis. En otro estudio americano con personas de más de 40 años, el 33% de las mujeres y el 11% de los varones mostraban signos de osteoporosis. La pérdida ósea afecta fundamentalmente a las mujeres y se da tanto en la osteoporosis de tipo I, donde la rela-

ción mujer/varón es de 8/1, como a la de tipo II con una relación 3/1. Una de cada dos mujeres padecerá esta epidemia silente. Un 1/3 de las menopáusicas tendrán una pérdida rápida de masa ósea en relación con el déficit estrogénico que afecta a las mujeres en la menopausia.

Esto nos lleva al uso de la THS, defendida hace unos años como terapia de la juventud en la mujer en su declive hormonal y en la que otros ven más inconvenientes que ventajas. Un reciente trabajo publicado en JAMA<sup>4</sup> ha añadido, si cabe, más confusión sobre el tema.

La administración de estrógenos a varias especies de mamíferos va seguida de la aparición de neoplasias en diferentes tejidos, incluida la mama y este efecto se extrapoló a la mujer, haciendo surgir la preocupación por dicho cáncer en las usuarias de estrógenos en forma de anticonceptivos o THS<sup>5</sup>. La etinonona, que es un progestágeno muy potente, tiene una gran capacidad oncogénica para producir cáncer de mama en el perro. Se ha comunicado que el riesgo de tener cáncer de mama es más alto en mujeres que utilizan la THS<sup>6</sup>. También se dijo que la mortalidad por este cáncer es menor en usuarias actuales a corto plazo en comparación con las no usuarias<sup>7</sup>, aunque incrementándose con el uso a largo plazo<sup>8</sup>.

Es necesario, sin embargo, tener en cuenta que los estrógenos no constituyen una hormona única sino un grupo de sustancias que producen el celo en los animales de experimentación. Su acción no se limita sólo al aparato genital, teniendo importantes efectos sistémicos. Lo mismo sucede con los gestágenos cuya misión fundamental es favorecer el desarrollo del embarazo. Estos esteroides varían en cuanto al origen, la estructura química, las acciones farmacológicas, la potencia y la vía de administración. Las contradicciones que se detectan<sup>7</sup>, pudieran ser no sólo por el sesgo en la selección de los casos<sup>9</sup>, sino también por no considerar la acción de los distintos

Correspondencia:  
Antonio Bazarra  
Avda. General Sanjurjo 98  
P5-7º A  
15006 La Coruña

estrógenos y progestágenos. En los informes en los que se dice que la terapia hormonal sustitutiva se acompaña de un incremento del riesgo de cáncer de mama, se han usado estrógenos equinos y medroxi-progesterona. El acetato de medroxiprogesterona, en dosis elevadas, produjo cáncer de mama en perras Beagle. En la actualidad para la THS se está usando el beta-estradiol y la progesterona micronizada, sustancias con las que no se han realizado estudios como para afirmar que ocasionen el cáncer de mama.

Por otra parte, los anticonceptivos hormonales orales producen cambios en el metabolismo lipídico, según la dosis y composición empleada. La acción de los estrógenos sintéticos sobre los lípidos es distinta de la de los estrógenos naturales. Estos últimos mantienen un equilibrio de las lipoproteínas sin elevar los triglicéridos ni el colesterol, como se evidencia con la caída de estrógenos en la menopausia. Los gestágenos derivados de la 19-nortestosterona tienen un grado variable de acción androgénica e inducen cambios en el sistema de lípidos favoreciendo la aterosclerosis, diferenciándose en ello de la progesterona, que induce una mejora en el perfil del riesgo vascular<sup>10</sup>, en lo que supera también a la medroxiprogesterona. La comparación de su potencia biológica se realizó fundamentalmente en animales, cuyos resultados no siempre son extrapolables al hombre<sup>11,12</sup>.

Decir que los estrógenos producen cáncer es tanto como decir que la naturaleza no supo lo que hizo cuando surgió la mujer, puesto que los estrógenos son precisamente las hormona que hacen que la mujer sea mujer. Es contra natura esta forma de percibirla realidad<sup>13-16</sup>.

Si la exposición a los estrógenos supone un incremento de riesgo del cáncer de mama de un 3% al año<sup>17</sup>, o fallan las matemáticas o todas las mujeres tienen que tener cáncer de mama.

No todas las mujeres tienen cáncer de mama se les administre o no hormonas esteroideas. La mayor incidencia de cáncer de mama, paradójicamente, se da cuando la mujer está en periodos de involución reciba o no reciba terapia hormonal alguna. Y las poblaciones celulares de un cáncer de mama son distintas dentro de una misma neoplasia, dándose células muy diferenciadas con receptores para estrógenos y gestágenos con otras muy indiferenciadas que hacen inviable el tratamiento con la modulación de la proliferación celular tumoral<sup>18</sup>.

Aun nos atreveríamos a ir más lejos, decir que los estrógenos son oncogénicos sería como decir que la fecundación bien sea natural bien sea en laboratorio es oncogénica por lo siguiente.

Los estrógenos en cada ciclo hacen proliferar el endometrio, luego viene la progesterona en el ciclo ovulatorio y al final con la privación hormonal se produce la menstruación. Si no hay ovulación se producirá el sangrado por disrupción, pero en ambos casos se va a llevar a cabo una renovación del endometrio. Lo que se desconoce es qué nivel de mutaciones se da en este endometrio que se desprende todos los meses, no por el efecto hormonal sino por la mera división y proliferación celular.

Cuando en un ciclo ovulatorio se produce la fecundación, o bien ésta se consigue en el laboratorio, el huevo va a experimentar una serie de múltiples y sucesivas divisiones. Un número alto de embarazos va a terminar en aborto y de ellos en un número elevado se van a encontrar alteraciones cromosómicas y genéticas que a nadie se le ocurre decir que son causadas por el elevado nivel hormonal que se da en la gestante. Estas alteraciones o son hereditarias o son debidas al mismo proceso de mitosis, por ello ya al menos en cuatro hospitales a nivel mundial se están realizando biopsias de la blastómera en el proceso de la fecundación *in vitro*.

Recientemente, se ha publicado que los anticonceptivos hormonales no guardan relación alguna con el cáncer de mama<sup>19</sup>. En ellos las dosis que se manejan son más altas que las usadas en la THS.

La osteoporosis en la mujer es un problema multifactorial y complejo en el que intervienen varios agentes dentro de los que se encuentra la THS y es preciso conocerlos para saber manejarlos<sup>20</sup>. No estando el problema solucionado se buscan alternativas con los bifosfonatos, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, fitoestrógenos, calcitonina, hormona paratiroidea, flúor, calcio y vitamina D<sup>21-26</sup>.

La THS continúa teniendo un papel importante en la mujer postmenopáusica. En el trabajo publicado en JAMA<sup>1</sup>, hay que tener en cuenta que la edad de las mujeres oscila entre 50 y 79 años teniendo una media de 63,3. Esta media se aparta unos 10 años de lo que podemos considerar límite más alto de la menopausia que suele ser sobre 54 años, los estrógenos utilizados son los conjugados equinos, la progestina es el acetato de medroxiprogesterona, en un grupo de mujeres y en un periodo de tiempo no contrarrestaron los efectos de los estrógenos con la progestina en 1/3 de casos y más tarde cuando salieron los resultados del grupo PEPI, reconsideraron el tema y añadieron este grupo de mujeres al grupo que estaba recibiendo estrógenos y progestinas. El incremento del cáncer de mama, como resultado adverso primario que determina la finalización del trabajo, es de 8 casos más de cáncer en el grupo que usan

estrógenos y acetato de medroxiprogesterona, que ya se había demostrado ser cancerígena en la perra Beagle, por 10.000 mujeres y año. Se permite continuar el estudio a las mujeres que reciben estrógenos equinos que ya se sabe que no tienen los mismos efectos que las hormonas sexuales femeninas sobre los lípidos.

Además de todas estas limitaciones los propios autores del trabajo le reconocen otras limitaciones, como no podía ser de otro modo y así expresan que los resultados obtenidos no se pueden extrapolar a dosis más bajas de los mismos preparados, a otros preparados de estrógenos y progestinas orales, o a estrógenos y progestágenos transdérmicos, reconociendo que los estrógenos transdérmicos con la progesterona que reproducen la fisiología y el metabolismo de las hormonas sexuales, puedan dar un perfil diferente en la balanza de los riesgos y beneficios de la THS.

Lo que deja claro este trabajo es que la THS no es para tratar o prevenir procesos crónicos, como es la enfermedad cardíaca, pero que reduce la incidencia de fracturas de cadera y de fracturas vertebrales y que, por lo tanto, es una terapia que podemos seguir usando en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica<sup>22</sup> y en la liberación de la sintomatología menopáusica<sup>23</sup>.

Así pues, como conclusión cada cual puede tener su punto de vista subjetivo sobre cualquier tema, mas nadie tiene la verdad absoluta sobre algo y todos humildemente bajo el manto de la misma ciencia.

## Bibliografía

1. Acien P. Sobre la terapia hormonal substitutiva en la postmenopausia. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45:585-6.
2. Balasch J, González Merlo J. Replica. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45:585-6.
3. Balasch J, González Merlo J. Terapéutica hormonal substitutiva: ¿la esperanza perdida. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45:585-6.
4. Writing Group for the Wome's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy potmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
5. Lacassagne A. Tumeurs malignes apparatus au cours d'un traitement hormonal combiné, chez des souris appartenant à des lignées réfractaires au cancer spontané. *C R Soc Biot (París)* 1936;121:607-9.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 401 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
7. Grondstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.
8. Brinton LA, Schairer C. Postmenopausal hormone-replacement therapy. Time for a reappraisal? *N Engl J Med* 1997;336:1821-2.
9. Whooley MA, Grady D, Cummings SR. Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality. *N Engl J Med* 1997; 337:1589-390.
10. Saarikoski F, Ylikoski M, Penttilä I. Administration séquentielle de noréthistérone et de progestérone naturelle orale au cours de troubles du cycle menstruel en préménopause. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1991; 86(6):475-80.
11. Bazarra A, Castro A. ¿Explicaría sólo la genética el cáncer de mama? *Acta ginecológica* 2002;LIX:21 5-216.
12. Bazarra A, Castro A. ¿Son los estrógenos carcinógenos? *Acta Gin* 2002;LIX:21 5-216.
13. Bazarra A, Castro, Suárez M, Ahenke A. *Focusing on breast cancer etiology. Conference on diet and prevention of cancer.* Tampere (Finland) 1999June;28 May-2.
14. Bazarra A, Castro A, Suárez M, Ahenke A, Viteri J. *Why have so many women got breast cancer? 18t Milan Breast Cancer Conference.* Milan (Italy), 1999June; 17-9.
15. Bazarra A, Castro A, Suárez M, Ahenke A. *Osteoporosis, hormone replacement therapy and breast cancer. 3rd International Symposium. Women's Health and Menopause.* Florence (Italy), 1998June;13-6.
16. Bazarra Fernández A. Matizaciones sobre la terapia hormonal substitutiva. *R.G. Act San* 2002;7:560-563.
17. Bazarra A, Castro A, McCloskey E. Osteoporosis, terapia hormonal substitutiva y cáncer de mama. *Acta Gin* 2000;LVII:99-100.
18. Balasch J, González-Merlo. *Prog Obstet Ginecol* 2000; 43:495-7.
19. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, *et al.* Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-2032.
20. Bazarra A, Castro A. Epidemiología y etiopatogenia de la osteoporosis en tas mujeres postmenopáusicas. *Acta Gin* 2001;LVIII:115-6.
21. Bazarra A, Castro A, Murray J Favus. La vitamina D en la mujer postmenopáusica. *Acta Gin* 2000;LVII:83-84.
22. Bazarra A, Castro A. La individualización de la terapia hormonal substitutiva. *Acta Gin* 2002;LIX:174-5.

23. Fletcher SV, Golditz GA. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
24. Bazarra Fernández A. *Puntos y puntos débiles de la terapia hormonal sustitutiva: nuevas alternativas*. (<http://www.siicsalud.com>)
25. Bazarra A, Castro A, Suárez M. Using in postmenopausal women with bone mass loss raloxifene and alendronate. World Congress on Osteoporosis 2000. Chicago 15-18 June, Illinois, USA. *Osteoporos Int* 2000(Suppl 2):S172.
26. Bazarra A, Castro A, Suárez M. Combined use of hormone replacement therapy and calcitonine in postmenopausal women with bone mass loss. ANZBMS 12th Annual Scientific Meeting, Adelaide, 6-9 October 2002.