

# El vaivén del conocimiento científico

Pasan los años y la terapia hormonal para la menopausia sigue librando cruentas batallas. De manera reiterada y cada vez más frecuente nos hemos visto abocados a cambiar conceptos fundamentales sobre los posibles riesgos y beneficios de la terapia hormonal. Recientemente el New York Times en su edición del 16 de septiembre publicó un artículo de Gary Taubes, quien en un futuro próximo lanzará su libro sobre estilos de vida y dieta saludables. El autor se cuestiona por qué hay tal discrepancia entre los resultados de estudios observacionales y los de ensayos clínicos. ¡En menopausia y terapia hormonal de suplencia sí que ha sido cierta esa diferencia!

La historia de la terapia hormonal ya se remonta a hace más de un siglo cuando Brown-Sequard inyectaba extractos de ovario a su esposa con el ánimo de que rejuveneciera, de manera similar a

como él lo lograba con extractos de testículo. Desde la década de los cuarentas se aprobó el uso de estrógenos para una indicación clara y precisa que perdura hasta nuestros días: el alivio de los

síntomas relacionados con la menopausia. Poco a poco en la década de los sesentas empezó a tener auge un concepto a raíz de la publicación del libro de Wilson, “Femenina por siempre”. Ese concepto condujo a que los estrógenos fueran utilizados de manera masiva e indiscriminada hasta que empezó a relacionarse su uso con el aumento en el riesgo de cáncer de endometrio. Las investigaciones epidemiológicas y clínicas llevadas a cabo gracias a este auge de los estrógenos derivaron en algunas conclusiones: prevención de osteoporosis y mejoría en el perfil de lipoproteínas. Poco a poco las conclusiones derivadas de estudios observacionales arrojaron resultados sobre grandes beneficios de los estrógenos, como prevención de cáncer de colon y de enfermedad de Alzheimer. Para esa época era grande la discrepancia en cuanto a riesgo de cáncer de seno, ya que mientras algunos autores publicaban sobre incremento, otros estudios de cohorte hablaban de un papel protector. Finalizando el milenio los estrógenos fueron presentados como compuestos mágicos que lograban prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida; sin duda algo similar al elixir de la eterna juventud. Hasta se podría pensar que la industria farmacéutica había descubierto la piedra filosofal, ya que había sido capaz de convertir hormonas en oro, al lograr que los compuestos de terapia hormonal fueran el medicamento más formulado en los Estados Unidos.

Con el advenimiento del nuevo milenio las cosas cambiaron y el campo de la terapia hormonal tuvo

un giro violento. Todo gracias a la publicación del estudio HERS y los resultados preliminares del WHI. Los estrógenos de la noche a la mañana pasaron de ser héroes a ser villanos. No se puede desconocer que en gran parte la difusión amarillista de los medios masivos de comunicación contribuyó al caos generado. Por todos lados se escuchaba y leía de la contribución de los estrógenos en el incremento del riesgo de cáncer de seno y de enfermedades cardiovasculares. Hoy, cinco años después de la publicación del WHI el conocimiento se ha ido decantando, se reconoce que los estrógenos per se son inductores de cáncer de seno y que posiblemente si la terapia de suplencia se usa en la persona indicada y en el momento preciso de la transición menopáusica es posible lograr algo de prevención cardiovascular. ¡Qué paradoja! Hoy volvemos a afirmar que la única evidencia que existe respecto al efecto cardiovascular de los estrógenos en la mujer joven es derivada de los estudios observacionales, que el WHI nos dio muchas luces, pero desafortunadamente la población seleccionada no fue la más adecuada para poder generalizar sus conclusiones.

El gran interrogante que ha surgido de toda la evidencia científica publicada durante los últimos cinco lustros es ¿por qué hay tanta discrepancia entre lo que reportan los estudios de observación de cohortes con lo que concluyen los ensayos clínicos?

Son muchas las explicaciones que se podrían dar y en gran parte ellas son analizadas en el artículo publicado por Taube.

Hay que partir de la base que los estudios observacionales por muy bien diseñados que sean e incluyan números inmensos de personas, pueden demostrar asociaciones entre eventos pero sin tener la posibilidad de establecer de manera definitiva relación causa y efecto entre uno y otro. El caso típico es el del Estudio de las Enfermeras que mostró asociación entre el uso de terapia hormonal de suplencia y menor riesgo de muertes por enfermedad cardiovascular; de esa observación surgió una hipótesis que no pudo ser comprobada al hacer un ensayo clínico controlado con placebo. Sin duda, son muchos los factores de sesgo que pueden contribuir a esa diferencia.

Un punto que se ha debatido ampliamente es la diferencia de edades de las mujeres incluidas en estos dos estudios, el Estudio de las Enfermeras y el WHI. Mientras que en el primero la mayoría pasaban por la transición de la menopausia, en el otro eran mujeres mayores que ya llevaban más de diez años de deficiencia estrogénica. Este hecho hace que las características de salud de unas y otras sean muy diferentes, en especial en lo que hace referencia a enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares. Gracias a las últimas publicaciones y análisis de estos dos estudios se ha planteado la teoría del tiempo de iniciación; si la terapia hormonal se administra en mujeres jóvenes que se encuentran en la transición de la menopausia, posiblemente se logrará disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Pero no solo hay diferencias en cuanto a la edad; los sesgos de selección son muy importantes. Siempre se ha dicho que el grupo escogido para el Estudio de las Enfermeras se caracteriza por tener un nivel elevado de educación y gran preocupación por los aspectos relacionados con la salud y por ende son menos obesas, menos fumadoras y con estilos más saludables de vida. Esas discrepancias con la población incluida en el estudio WHI pueden explicar, por lo menos en parte, los hallazgos disímiles sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular.

El diseño de los ensayos clínicos controlados puede jugar también papel en los hallazgos que se

obtengan. Lo adecuado es controlar todos aquellos factores que puedan ser sesgos de una u otra forma. Además las preguntas que se formulen como hipótesis deben ser concretas, de manera tal que se puedan obtener respuestas adecuadas. Pero trasladar esos conceptos teóricos a la práctica clínica y la vida diaria de una persona no es tan sencillo. Definitivamente no hay como controlar todas y cada una de las variables para poder llegar a las condiciones ideales de experimentación, que permitan repetir los resultados. Por otro lado, dependiendo del diseño del estudio, especialmente de las características de la población estudiada, los resultados podrán extrapolarse a determinados grupos de personas. En el caso del WHI es muy claro: los resultados tan solo son aplicables a mujeres de 64 años de edad, con cerca de 20 años de menopausia e importantes factores de riesgo cardiovasculares. Como puede verse, mujeres totalmente diferentes a aquellas incluidas en el estudio de las Enfermeras y esa diferencia puede explicar los resultados tan dispares en la parte cardiovascular. Por otro lado surge la pregunta de qué tan posible es encontrar

personas que cumplan con todos esos criterios tan estrictos ya en la práctica clínica.

Otros factores que se han implicado como responsables de sesgos y por ende de resultados dispares entre los estudios observacionales y los ensayos clínicos son las características mismas de las personas que ingresan a los estudios. Es muy posible que aquellos reclutados para estudios observacionales sean más cumplidos en la toma de medicamentos, en completar cuestionarios y encuestas del estudio, en consultar de manera oportuna ante cambios. Esto se traduce a que incluso en los grupos control se puedan observar menores tasas de eventos que en la población general.

Finalmente, siempre se deben tener en cuenta qué tan importantes son las repercusiones que los hallazgos de un estudio puedan tener sobre la salud pública. No hay duda de que en este sentido el estudio WHI nos dejó una amarga lección: el gran

escándalo en los medios masivos de comunicación por el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y cáncer de mama en las usuarias de terapia hormonal. Cuando se trasladaron esos datos a riesgo absoluto, salta a la vista que tan solo hubo una diferencia de seis casos por cada 10.000 mujeres. No obstante, así nunca se publicaron las cosas. En ese sentido considero que los médicos debemos ser muy cautos en la forma en como se presentan los hallazgos científicos a la prensa, ya que una vez ha empezado a rodar una bola de nieve es muy difícil detenerla.

Hoy pienso que paradójicamente en cuanto a terapia hormonal de suplencia hoy estamos en un punto similar al de hace más de diez años gracias al vaivén del conocimiento científico. Para los expertos en el ramo es claro que en cuanto a riesgo de enfermedad cardiovascular, pareciera que si se inicia la terapia hormonal de manera temprana, cercana a la menopausia, se podrá reducir su riesgo. Tan solo disponemos de evidencia extractada de estudios observacionales para pensar en esa asociación. Hoy la evidencia científica nos dice que en este campo aún no hay evidencia.

**Germán Barón Castañeda, MD**  
Ex presidente Asociación Colombiana de Menopausia