

Contraindicaciones en el tratamiento hormonal sustitutivo (T.H.S.)

Moderador
A. Cabero

Hospital Arnau
de Vilanova.
Lleida

Patología vascular

P. A. Clemente
Pius Hospital de Valls

Introducción

La incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en mujeres aumenta de manera significativa durante las décadas que siguen a la menopausia. De cada dos mujeres que alcanzan los 50 años, una morirá de ECV o ictus. Por otra parte desde 1984 se ha producido un descenso en la tasa de muertes debidas a ECV entre los hombres mientras se ha incrementado en las mujeres.

Como consecuencia de lo antedicho, se han realizado numerosas investigaciones dirigidas a demostrar el potencial efecto cardioprotector de los estrógenos; sin embargo, el grado en el que la deficiencia de estrógenos incrementa el riesgo de ECV, es todavía objeto de debate.

Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Más de treinta estudios observacionales han comunicado que el tratamiento estrogénico o el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) están asociados a una reducción del riesgo de enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas. Como consecuencia de ello durante los últimos años se ha recomendado el tratamiento hormonal en la prevención primaria de la ECV.

Se han descrito múltiples mecanismos mediante los que los estrógenos ejercen sus efectos beneficiosos sobre la ECV. Estos mecanismos incluyen: efectos sobre el metabolismo de lipoproteínas y factores no lipídicos tales como el fibrinógeno, sobre la tensión arterial, sobre la sensibilidad a la insulina, efectos en la distribución de la grasa corporal y el efecto protector sobre los vasos sanguíneos.

Los resultados de los estudios observacionales y ensayos clínicos de muestra pequeña y corto periodo de seguimiento fueron confirmados por los del *Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Study* (PEPI), donde se encontró que en mujeres con edades comprendidas entre 45 y 65 años randomizadas a tratamiento estrogénico y/o diferentes regímenes de progestágenos experimentaban disminuciones de colesterol total y de los niveles de LDL-c e incrementos de HDL-c en comparación con las mujeres que tomaban placebo, así como resultados beneficiosos sobre otros factores de riesgo cardiovascular.

Los datos relativos al efecto potencial del tratamiento hormonal en la prevención del ictus son menos evidentes.

Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

Como consecuencia de lo anterior, también se ha preconizado y recomendado el tratamiento hormonal en la prevención secundaria de la ECV. Muchos estudios observacionales han demostrado que el tratamiento estrogénico o el THS están asociados con una reducción del riesgo de muerte y de futuros episodios en mujeres con ECV. Sin embargo los dos ensayos aleatorizados, prospectivos y controlados diseñados a este respecto, han contradicho estos resultados.

Estos estudios son el ensayo HERS (*the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) y el ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*).

En el estudio HERS no se demostró ningún beneficio tras el tratamiento continuo durante 4 años de estrógenos y progestina sintética en mujeres con enfermedad coronaria establecida. En realidad se presentaron más episodios cardíacos durante el primer año en el grupo de tratamiento, aunque en el cuarto y quinto año hubo una reducción significativa en el riesgo. De todos modos hay que valorar que las 2.700 mujeres que participaron en el estudio, estaban to-

mando diversos fármacos para su ECV y tenían comorbilidades importantes.

El estudio ERA evaluó los efectos del tratamiento estrogénico con o sin progestágeno en la progresión de la arteriosclerosis determinada mediante estudio coronariográfico. Los resultados de las 309 mujeres participantes a los tres años de seguimiento, no presentaron diferencias significativas con respecto al grupo placebo.

Tratamiento hormonal y riesgo cardiovascular

Estudios observacionales recientes han sugerido que el THS incrementa entre 2 y 4 veces el riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos hallazgos están apoyados por resultados del ensayo HERS.

Se conoce que los niveles elevados de factores proinflamatorios predicen un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Un reanálisis de los datos del estudio PEPI ha demostrado como las mujeres que recibían 4 regímenes hormonales diferentes presentaban grandes incrementos mantenidos en la concentración de proteína C reactiva y un decremento en la selectina E en comparación que las que recibían placebo.

Implicaciones clínicas

A la luz de todo lo presentado anteriormente, no está claro si los beneficios del THS demostrados en los estudios observacionales, son mayoritariamente el resultado de un proceso de autoselección u otros sesgos, que exageren el beneficio y puedan subestimar la verdadera magnitud de los efectos adversos.

Sólo los resultados de los grandes ensayos clínicos actualmente en curso nos ayudaran a conocer la realidad, aunque para ello falten todavía unos años. Los más importantes de estos ensayos son: el *Women's Health Initiative* (WHI) en los Estados Unidos y el *Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause* (WISDOM) en el Reino Unido.

De estos estudios sólo conocemos la información que del WHI ha proporcionado *the Data and Safety Monitoring Board*, tras la revisión efectuada en febrero de 2001. Dichos resultados muestran un incremento en los casos de cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad tromboembólica en las mujeres que reciben tratamiento con respecto al placebo, mantenido en el tiempo desde el inicio del estudio.

Como consecuencia de todo lo anterior parece razonable a nivel clínico aplicar las recomendaciones proporcionadas por la *American Heart Association* en el verano de 2001.

Prevención Secundaria

- El THS no debe ser iniciado para prevención secundaria de la ECV.
- La decisión de continuar o parar el THS en la mujer con ECV, que ha seguido durante largo tiempo THS debe basarse en los beneficios no coronarios establecidos, los riesgos y las preferencias de la paciente.
- Si una mujer desarrolla un episodio agudo de ECV o es inmovilizada mientras sigue THS, es prudente considerar la suspensión del THS o considerar la profilaxis de la enfermedad tromboembólica. La decisión de reiniciar el tratamiento deberá basarse en los beneficios y riesgos no coronarios, así como en la preferencia de la paciente.

Prevención Primaria

- No hay evidencia suficiente para sugerir que el THS deba ser iniciado con el sólo propósito de la prevención primaria de la ECV.
- El inicio y continuación del tratamiento debe basarse en los beneficios y riesgos establecidos no coronarios, en los posibles beneficios y riesgos coronarios y la preferencia de la paciente.
- Las recomendaciones clínicas para prevención primaria deberán esperar los resultados de los ensayos clínicos actualmente en marcha.

Enfermedad coronaria

C. González García

Adjunta del Servicio de Ginecología del Hospital de Viladecans

Introducción

La edad media de la menopausia se sitúa alrededor de los 49 años, con una variabilidad entre los 40 y los 56 años. Por otro lado, la esperanza de vida de la mujer en los países desarrollados se establece aproximadamente en los 82 años, lo que hace que más de un 30% de la población femenina actualmente sea menopáusica. Esto nos da una idea de la repercu-

sión de las distintas patologías asociadas al climaterio y de la importancia que tiene su prevención en la mejora de la calidad de vida.

Los datos demográficos de la enfermedad cardiovascular, hablan también de la importancia de esta patología, tanto por su prevalencia como por las consecuencias que conlleva, lo que hace de la prevención uno de los objetivos más importantes a conseguir. La enfermedad cardiovascular, es la primera causa de muerte en la mujer postmenopáusicas y solo en Estados Unidos, causa un millón y medio de muertes por año en la población femenina. Llama la atención el hecho de que algunas encuestas revelan que existe un desconocimiento a nivel poblacional de la trascendencia del problema, lo cual dificulta el éxito de la aplicación de programas de prevención.

Los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular son: la edad (a partir de los 70 años, el riesgo hombre/mujer se iguala e incluso aumenta en el sexo femenino), la existencia de una hipertensión arterial (multiplica el riesgo por 3), el tabaquismo, la obesidad, la diabetes (como el llamado síndrome X que agrupa la existencia de una hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e HTA y se asocia con hirsutismo y obesidad en menopáusicas), las dislipemias y el sedentarismo. Sería polémico considerar el hipoestrogenismo secundario a la menopausia como factor de riesgo aislado, puesto que no existe evidencia científica al respecto.

Niveles de prevención en la menopausia

- Prevención *primaria*: prevenir la aparición de la enfermedad minimizando los factores de riesgo. Información a la mujer menopáusica al menos con periodicidad anual sobre:
 - aporte dietético de calcio superior a 1.200 mg/día,
 - ejercicio físico,
 - consumo de tabaco/alcohol,
 - control del peso,
 - técnicas de relajación.

Valoración tras diagnóstico y caracterización de la situación menopáusica, de la idoneidad de iniciar una terapia hormonal sustitutiva, en ausencia de factores que lo contraindiquen. Como factores de decisión a considerar estarían:

- síndrome climatérico: índice de Kupperman >36.
- hipercolesterolemia postmenopáusica (>250 mg/100ml) y/o factores de riesgo cardiovascular (discutible),

- osteopenia/osteoporosis,
- atrofia urogenital,
- deseo de la paciente.

- Prevención *secundaria*: una vez aparecida la enfermedad prevenir su repetición, incidiendo sobre los factores de riesgo y aplicando tratamientos de los que exista evidencia científica demostrada de su utilidad. Básicamente viene referida a la prevención de nuevas fracturas en pacientes osteoporóticas y a la prevención de nuevos episodios en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Contraindicaciones de la terapia hormonal en la menopausia

- Hepatopatía crónica grave.
- Alteraciones recientes de tromboembolismo (< 3 meses).
- Antecedentes de cáncer de mama (discutido).
- Enfermedades graves hormonodependientes.
- Antecedentes de cáncer de endometrio a partir del estadio II o I G2 y G3.
- Falta de consentimiento y/o colaboración de la paciente.

Indicaciones actuales de la terapia hormonal en la menopausia

- Mujeres con síntomas vasomotores.
- Mujeres con atrofia urogenital sintomática.
- Prevención de la osteoporosis.
- Dudosa indicación en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.
- NO indicada en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.

Efectos positivos de los estrógenos en los factores de riesgo de coronariopatía

Los estrógenos poseen una serie de efectos demostrados tanto *in vivo* como *in vitro* sobre factores de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, hecho que los ha situado en el punto de mira para la realización de estudios en busca de evidencias científicas que nos permitan obtener conclusiones válidas. Estos efectos, se resumen en: su acción sobre el tono vasomotor, el metabolismo hidrocarbonado, la tensión arterial, el perfil lipídico y la hemostasia:

- Sobre el tono vasomotor
 - Test de acetilcolina: inhiben la respuesta paradójica de vasoconstricción en presencia de placa aterogénica, mejoría en las pruebas de esfuerzo previa administración de una dosis de estrógenos (contrvertido),
 - Acciones genómicas: inhiben la proliferación de las células del músculo liso, aumento de la síntesis de ON, aumento de la síntesis de ON-sintetasa, disminución del catabolismo del ON.
- Sobre el metabolismo hidrocarbonado
 - Estimulan la secreción pancreática de insulina.
 - Mejoran la sensibilidad a la insulina.
- Sobre la tensión arterial
 - Discreta disminución NO demostrada.
- Sobre el perfil lipídico
 - Acciones hepáticas: aumento de la concentración de cHDL, sobretodo el 2, disminución de la actividad de la lipasa hepática, aumento de la producción de c VLDL, con lo que aumentan a su vez los triglicéridos, aumento del catabolismo del c LDL, disminución de la concentración de lipoproteína A.
 - Acciones a nivel de la pared arterial: disminución de la concentración de cLDL en la propia pared, lo que les confiere una actividad antioxidante.
- Sobre la hemostasia
 - Efecto positivo: disminución del fibrinógeno, disminución de la adhesividad plaquetaria
 - Efecto negativo: disminución de la antitrombina, disminución de la proteína S.

Existen variaciones según la vía de administración, así con la vía *oral*, la mejora del perfil lipídico aterogénico es mayor, aunque en contrapartida aumenta la concentración de triglicéridos. La vía *transdérmica* aunque tiene un menor efecto sobre la concentración de HDL y LDL es de elección en pacientes hipertriglicéridémicas por no producirse el aumento observado con la vía oral.

Evidencia científica de la utilidad del THS en la prevención de la cardiopatía en la paciente menopáusica

Existen fundamentalmente 4 tipos de estudios científicos en los que basarnos para corroborar las apreciaciones obtenidas de la práctica clínica y obtener así conclusiones aplicables, es decir, evidencia científica de su veracidad. Estos estudios son:

1. Estudios caso-control:
 - son retrospectivos y observacionales,
 - la determinación de asociación se calcula por la odds ratio (OR),
 - rápidos de elaborar y de bajo coste,
 - valor limitado por la existencia de sesgos.
2. Estudios de cohorte o seguimiento:
 - son prospectivos y observacionales,
 - los resultados se expresan en riesgo relativo (RR),
 - el número de individuos analizados es grande,
 - el periodo analizado es largo y son costosos,
 - el sesgo principal es el control.
3. Metaanálisis:
 - su finalidad es mejorar la exactitud de los estudios observacionales,
 - aumentan el número de individuos,
 - existen sesgos: hasta un 35 % no se confirman posteriormente cuando se realizan estudios aleatorios.
4. Estudios aleatorizados controlados
 - son estudios doble ciego,
 - el tratamiento o el placebo se administran al azar,
 - son costosos y de larga duración,
 - el intervalo de confianza es el rango del riesgo relativo del 95% de los sujetos analizados,
 - aportan una alta *evidencia científica*.

Los estudios científicos más importantes y recientes sobre menopausia y enfermedad cardiovascular, no han arrojado conclusiones definitivas ni una evidencia científica clara sobre cual es la mejor actitud terapéutica en las pacientes climatéricas. Resumiendo las características, conclusiones obtenidas y la discusión que han suscitado, podemos destacar:

- Estudio de salud de las enfermeras (*Nurses Health Study*)
 - estudio observacional de cohorte,
 - 48.470 pacientes postmenopáusicas,
 - duración: 10 años. Publicado en 1985,

- Compara mujeres con THS frente a mujeres no tratadas.
- Conclusión: en las usuarias de tratamiento hormonal, el RR de infarto de miocardio fue de 0,5 y el RR de mortalidad cardiovascular de 0,72.
- Discusión: existe un sesgo poblacional y no se analizan posibles factores de riesgo coexistentes en la población analizada.
- Ensayo PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*)
 - Aleatorizado, doble ciego y multicéntrico.
 - Duración: 3 años. Publicado en 1995.
 - 875 mujeres postmenopáusicas sanas de 45 a 65 años de edad.
 - 5 grupos de tratamiento:
 - placebo
 - ECC 0.625 mg/día
 - ECC 0.625 mg/día + A. Medroxi 10 mg/día 12 días
 - ECC 0,625 mg/día + A. Medroxi 2,5 mg/día continuo
 - ECC 0,625 mg/día + P. Micronizada 200 mg/día 12 días.
 - Parámetros de análisis: c-HDL, Presión arterial sistólica, Insulina sérica y fibrinógeno.
 - Conclusión: el tratamiento con estrógenos solos o combinados con progestágenos mejora el perfil lipídico aunque también provocan una elevación SIMILAR de los triglicéridos frente al placebo. El efecto más favorable sobre los valores de c-HDL en las mujeres con útero es el tratamiento con ECC y progesterona natural micronizada cíclica. Asimismo, los valores del fibrinógeno se reducen con el tratamiento, mientras que los valores de tensión arterial e insulina no se afectan significativamente.
 - Discusión: no se estudiaron todos los posibles factores de riesgo de cardiopatía, el número de eventos ocurridos ni la mortalidad.
- Estudio Hers (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*)
 - Estudio aleatorizado doble ciego de prevención secundaria,
 - Duración: 6 años. Publicado en 1998,
 - 3.000 mujeres menopáusicas con enfermedad coronaria documentada menores de 80 años,
 - 2 grupos de tratamiento: placebo y grupo tratado con ECC + A. Medroxiprogesterona.
 - Conclusión: incremento de los eventos cardiovasculares en un 50% del grupo tratado en el primer año. A partir del 2º año, este dato se normaliza, pero al cabo de 4,1 años de seguimiento, NO se demuestra una disminución en el grupo tratado ni en el número de episodios de IAM ni en la mortalidad. Además se observó un efecto trombótico en el grupo tratado.
- Discusión: las críticas en torno al estudio Hers, se refieren a:
 - la pauta farmacológica utilizada: acción deletérea de la medroxiprogesterona,
 - problemas metodológicos: insuficiente número de pacientes, dada la incidencia menor a la esperada en el grupo placebo y porcentaje de abandonos,
 - insuficiente duración del estudio: a los 4 años del estudio, la tendencia a la disminución de eventos cardíacos en el grupo tratado, casi tenía significación estadística. Este dato es discutible, por cuanto la desaparición temprana de pacientes de mayor riesgo hace que las poblaciones resultantes no sean ya comparables al cabo de los años,
 - el efecto trombótico es atribuible a otros factores de riesgo además de la estrogenoterapia,
 - por todo ello, distintos autores lo consideran inconclusivo para desaconsejar el THS como prevención secundaria en cardiopatas.
- Ensayo ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*)
 - Estudio aleatorizado.
 - Duración: 3,2 años. Publicado en el 2000.
 - 309 pacientes menopáusicas con enfermedad coronaria angiográficamente comprobada,
 - 3 grupos de tratamiento:
 - 0,625 mg de ECC diarios
 - 0,625 mg de ECC diarios + 2,5 mg/día de MPA
 - placebo
 - Conclusión: en un segundo estudio angiográfico comparativo no se observaron diferencias entre los 3 grupos. Los autores concluyen que el THS NO afecta a la progresión de la arterioesclerosis en las mujeres cardiopatas. Si se observó una mejora en el perfil lipídico y no hubo un aumento de episodios tromboembólicos.
- Estudio Ruth
 - Ensayo clínico tipo III, multicéntrico e internacional en fase de realización.
 - Pacientes con enfermedad cardíaca establecida o factores de riesgo importante.
 - 2 grupos: placebo y pacientes tratadas con raloxifeno.
 - Pretende valorar la eficacia del raloxifeno en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

- Estudio WHI (*Women's Health Initiative*)
 - Es un estudio de prevención primaria en fase de realización.
 - 161 mil mujeres de 50 a 79 años.
 - Estudia las estrategias de prevención de la cardiopatía isquémica, el cáncer de colon y mama y la osteoporosis en la mujer postmenopáusicas.
 - Son 3 estudios diferentes : un ensayo aleatorio controlado, un estudio observacional (pretende identificar factores predictivos) y un estudio de las medidas de salud pública para mejorar la incidencia de estas patologías.
 - El estudio aleatorio compara el THS frente a placebo en la prevención de cardiopatía isquémica. Incluye:
 - 16.609 mujeres con útero tratadas aleatoriamente con placebo o con 0,625 mg de ECC/día + 2,5 mg de AMP,
 - 10.700 mujeres histerectomizadas tratadas aleatoriamente con placebo o con 0,625 mg de ECC/día.
 - Los resultados se obtendrán en el 2005.
 - A los 2 años de seguimiento, las mujeres en tratamiento respecto a las del grupo placebo presentan una tendencia a padecer un mayor número de infartos agudos de miocardio, ACV, trombosis venosa profunda y embolia de pulmón aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.
- Estudio Wisdom (estudio internacional de estrógenos a largo plazo en mujeres postmenopáusicas)
 - en fase de realización,
 - 34.000 mujeres postmenopáusicas,
 - resultados en el 2012.

Conclusiones sobre THS y enfermedad coronaria

- No existe evidencia científica que demuestre la utilidad del THS como prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la menopausia.
- Existen estudios OBSERVACIONALES que sugieren esta utilidad y que obligan a la realización de ensayos clínicos cuidadosamente diseñados y realizados para obtener conclusiones definitivas.
- Actualmente no hay razón para suspender el THS en pacientes con enfermedad coronaria.
- No existe evidencia científica para administrar THS a mujeres cardiopatas con la finalidad de una prevención secundaria.

- Se deben intentar reducir los FACTORES de RIESGO cardiovascular.
- La prescripción del THS debe ser individualizada y en el momento actual ,no debe considerarse como argumento la prevención de la enfermedad cardiovascular.
- Es primordial la información detallada a la paciente y su implicación en la toma de decisiones.

Patología ginecológica

A. Llovet

Hospital de l'Alt Penedès. Vilafranca

En la prescripción del T.H.S., como en todo medicamento, hemos de actuar desde la prudencia y valorar, implicando a la paciente, la relación riesgo/beneficio, la persistencia de los síntomas primarios (ya que los beneficios del THS son a largo plazo) y la posibilidad de tratamientos alternativos para paliar parte de los efectos de la Menopausia.

Es ineludible la exploración ginecológica previa, con las exploraciones necesarias, así como la información a la mujer con respecto a normas dietéticas adecuadas, la práctica del ejercicio habitual moderado, la exposición moderada a la luz solar y el evitar hábitos tóxicos.

Las contraindicaciones ginecológicas del T.H.S. quedan resumidas, en este momento, en antecedentes o presencia de tumores estrógeno-dependientes de Endometrio y Mama.

Hay estudios que no contraindican el tratamiento con antecedentes de neoplasia de Endometrio de estadio I y grado I curado, y antecedentes de neoplasia mamaria de bajo grado, con ganglios negativos, tumores pequeños y receptores hormonales negativos, con más de dos años libre de enfermedad.

El seguimiento de la paciente ha de ir paralelo a la actualización según estudios prospectivos basados en la "Medicina de la Evidencia".

Bibliografía recomendada

Postmenopausal Hormone-Replacement Therapy. *The New England Journal of Medicine*, Julio 2001.

Ética del tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia con estrógenos y gestágenos. Documento de bioética de la SEGO. Prog Obstet Ginecol, 2001.

Patología mamaria

J. Garrido, P. Deulofeu
Servicio de Ginecología.
Hospital Municipal de Badalona

Introducción

Efecto hormonal en la mama

Pocos tejidos hay en la economía humana que escapen a la acción de las hormonas estro-progestagénicas. Y pocos tejidos hay que acusen su influencia tanto como la glándula mamaria. Las modificaciones se producen tanto en su forma como en su función, como resultado de los cambios de nivel hormonal en la pubertad, la gestación, el ciclo ovulatorio... y en el climaterio y la menopausia.

Así como estos esteroides inducen cambios fisiológicos en la mama, parece lógico pensar que tienen

Tabla 1.

-
- Síntesis de ADN y expresión de oncogenes.
 - Síntesis y expresión de receptores de estrógenos.
 - División y proliferación celular.
 - Transformación de células precancerosas en cancerosas.
 - Transformación de células en fase G0 a G1-S (reclutamiento estrogénico).
 - Síntesis de factores de crecimiento (EGF, TGF- α y β , PDGF, IGF-1).
 - Transformación de protooncogenes en oncogenes (HER 2-neu, c-myc, c-fos, ras).
 - Incremento de la formación de radicales libres.
 - Inhibición de la apoptosis de las células cancerosas.
 - Estimulo de la síntesis de enzimas (catepsina I).
-

Tabla 2.

-
- Edad biológica.
 - Historia reproductiva (esterilidad, sin hijos, maternidad >25 años).
 - Edad de la menarquía.
 - Edad de la menopausia.
 - Peso, relacionado con la edad.
 - Distribución geográfica.
 - Historia familiar.
 - Lactancia.
 - Mastopatías.
-

algo que ver en el comienzo o en la progresión de las neoplasias de la glándula y los conductos mamarios. La sospecha aumenta si atendemos a determinados procesos promovidos por ellos.

De esta forma, sabemos que los estrógenos inician el desarrollo y la diferenciación de las células cilíndricas y de las mioepiteliales, y estimulan sus mitosis aumentando el DNA¹⁻⁴. Este efecto, además es dependiente de la dosis administrada⁵⁻⁶.

Además, en células tumorales en general, según Lupulescu⁷, los estrógenos pondrían en marcha varios mecanismos que se reflejan en la Tabla 1.

Estudios clásicos en ratones⁸⁻¹⁰ evidenciaron que en poblaciones susceptibles, la administración de estrógenos provocaba neoplasias de mama en poco tiempo y en todos los casos, mientras que en poblaciones que habitualmente no lo padecían, ante elevadas dosis de estrógenos nunca apareció tal cáncer. La extrapolación simplista de este modelo a mujeres fue lo que planteó la participación de los estrógenos en la patogénesis del cáncer de mama. Sin embargo, esta suposición se ha ido demostrando como menos evidente.

Por otro lado, la progesterona induce el desarrollo y la diferenciación lobuloalveolar sinérgicamente con los estrógenos y prepara la secreción. Los datos publicados acerca de su acción sobre la proliferación celular, son, sin embargo, contradictorios. Para algunos autores puede aumentar o inhibir el crecimiento tumoral según su dosis, según el modelo animal que utilicemos, o según el tiempo de acción¹¹.

Factores de riesgo del carcinoma de mama

Aparte de la influencia de las hormonas, no podemos olvidar, si desglosamos, los factores de riesgo de cancer de mama, recopilados en la Tabla 2.

Efecto del THS en la glándula mamaria

No se acaba de tener un criterio claro en cuanto al efecto del THS en la mama. Encontramos publicada abundante bibliografía (más de 50 estudios) al respecto, evidenciando la ausencia de conclusiones en cuanto a este tema. Se han realizado numerosos estudios caso-control y de cohortes, cuyos resultados no son determinantes debido a su escaso número de pacientes, a no controlar los factores de riesgo, etc.

Algunos de estos estudios todavía se están desarrollando, como el "Nurses Health Study". Trabajos prospectivos, randomizados, a doble ciego que aborden esta patología, sin embargo, son escasos.

El estudio de Nachtingall^{13,14} es una excepción siendo bien diseñado. Ha sido criticado, sin embargo, por el bajo número de pacientes. Se trató de 168 mujeres que participaron en un estudio evaluando varios parámetros. A los 10 años, se comprobó que 4 de 84 mujeres que tomaban placebo habían desarrollado carcinoma de mama comparado con ninguna en las usuarias de estroprogestágenos, alcanzando esta diferencia significación estadística. En este punto se ofreció a las pacientes con placebo la posibilidad de tomar THS, y algunos lo hicieron. Al cabo de 12 años adicionales (22 años en total), no hubo cánceres de mama en las 116 pacientes que habían tomado THS, en contraste con las 6 de 52 pacientes que no lo habían hecho. La diferencia era altamente significativa ($P > 0,001$).

Aunque la mayoría de estudios observacionales no han mostrado impacto en el riesgo estadístico de desarrollar la enfermedad, hubo excepciones que tuvieron bastante repercusión. En 1989, un estudio de Bergkvist¹⁵ apreció una tendencia hacia un incremento del riesgo cuando aumentaba el tiempo de consumo. Si el THS además llevaba añadida progesterona se incrementaba 4 veces. Sin embargo este grupo era de 10 mujeres y no tenía significación estadística.

No obstante, los mismos autores publicaron meses más tarde la supervivencia de las pacientes con THS frente a las que no lo tomaban¹⁶. Encontraron una supervivencia relativa altamente significativa en un 10% a los 8 años en pacientes con THS, que correspondía a una reducción aproximada de un 40% del exceso de mortalidad correspondiente. Esta ventaja fue más pronunciada en mayores de 50 años y aumentaba con la edad. Era mayor si el consumo era actual o reciente.

El dilema se ilustra en dos publicaciones del año 95, en el que dos grupos muy respetados llegaron a conclusiones distintas. El Nurses Health Study comunicó su experiencia en 16 años de seguimiento¹⁷ de más de 16000 mujeres posmenopáusicas de 1976 a 1992. Se identificaron 1.273 cánceres de mama entre 1988-92, de las que 923 (73%) nunca tomaron estrógenos. De las 350 que lo hicieron, 270 (77%) tomaron sólo estrógenos conjugados. El riesgo para las consumidoras actuales fue de 1,3 (IC 1,14-1,54), y si además se añadía progestágenos, de 1,41 (IC 1,15-1,74). Las usuarias de 5-9 años tenían una tasa de 1,46. El aumento era mayor por encima de los 55 años y si se había tomado más de 5. Tanto el gran número de sujetos de este estudio como su largo periodo de seguimiento da mucha credibilidad a este estudio, a pesar de que la cantidad de cánceres de mama y usuarias de THS era

pequeña. Pueden, no obstante, detectarse sesgos de selección y detección, como que las usuarias actuales tienen un 14% más de mamografías comparadas con las que nunca lo utilizaron.

Poco después, Stanford *et al.*¹⁸ identificaron un grupo de 537 pacientes con cáncer de mama primario en mujeres entre 50 y 64 años, comparándolo con 492 controles sin historia de cáncer de mama. Encontraron que el 57,6% de pacientes con cáncer tomaron estrógenos comparado con el 61% en las mujeres control. La larga duración del tratamiento de 20 años no aumentó el riesgo. Tampoco lo hizo en las que tenían progesterona añadida al tratamiento.

En un intento de dilucidar algo entre estos datos conflictivos, se han realizado varios metaanálisis, intentando incluir varios estudios para ampliar el número de sujetos y observar la presencia de diferencias significativas.

Hasta la fecha se han realizado al menos 6 metaanálisis (Tabla 3). Incluso con estos métodos no se consigue una significación estadística para el supuesto aumento de riesgo con THS.

En 1997 el Grupo Colaborativo en factores hormonales y cáncer de mama publicó la evaluación de los datos aportados¹⁹. Los resultados de 51 estudios en el mundo que incluían 52.000 mujeres con cáncer de mama y 108.000 sin cáncer, fueron revisados. El uso continuo de THS se asoció con un incremento global en el riesgo relativo de un 14%. Se calculó que en usuarias actuales y recientes (>5 años de abandono de la terapia), el riesgo relativo aumentaba un 2,3% por año de utilización. Los efectos desaparecían al dejar el tratamiento, y no había ningún aumento tras 5 años de interrumpirlo. Los autores hicieron notar que este pequeño aumento del riesgo era equivalente al aumento asociado cuando la menopausia se retrasa 1 año. Se evaluaron múltiples factores de riesgo, y el grupo que apareció más susceptible fue el de individuos con un menor índice de masa corporal (IMC > 22,5). El aumento de IMC, un conocido factor de riesgo para carcinoma de mama,

	RR	IC
Armstrong	1,01	(0,95-1,08)
Steimberg <i>et al.</i>	1,0	(0,96-1,20)
Dupont <i>et al.</i>	1,08	(0,96-1,20)
Silero-Arenas <i>et al.</i>	1,06	(1,00-1,12)
Colditz <i>et al.</i>	1,02	(0,93-1,02)
Grady <i>et al.</i>	1,01	(0,97-1,03)

IC: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo

Tabla 3.

tenía un riesgo menor que uno, por lo que se pudo sugerir que actuaba de protector en estas pacientes.

Asimismo, se apreció que los cánceres de mama estaban más localizados y, de hecho, hubo menos ganglios positivos y menos metástasis en el grupo de usuarias.

Para poner esto en perspectiva, entre 1.000 mujeres en THS continua durante 10 años que empiecen a los 50 años, se estima que habría 6 casos adicionales de cáncer de mama, aumentando de 45 a 51 enfermas (0,6%). En 15 años de tratamiento, el aumento sería del 1,2%. De esta forma, y con estos datos, podríamos afirmar que aparece un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres con THS, aunque este aumento es muy pequeño.

Un número creciente de publicaciones han evaluado la mortalidad global y la mortalidad por cáncer de mama en mujeres con tratamiento sustitutivo. Esencialmente, todos han demostrado un descenso en la mortalidad en general de las pacientes en tratamiento. Más aún, los datos sugieren que en los individuos con cáncer de mama, la mortalidad debida al cáncer es menor en las pacientes con THS que en las no usuarias. En la base de datos de la American Cancer Society, Willys²⁰ siguió 422.000 mujeres durante 9 años, identificándose 1.469 mujeres que desarrollaron cáncer de mama. Cuando se miró la historia menopáusica, hubo una mortalidad menor en las consumidoras de THS (RR:0,84. IC 0,75-0,94). En un gran estudio en Iowa²¹, evaluando 41.837 mujeres posmenopáusicas en cuanto a mortalidad e historia familiar de cáncer de mama, entre las pacientes con historia familiar de cáncer de mama, las que estaban con THS tenían un riesgo menor de mortalidad total, incluyendo un riesgo menor de mortalidad relacionada con el cáncer. La tasa anual ajustada de mortalidad para mujeres usuarias de THS durante al menos 5 años era la mitad de las no usuarias.

El aumento de supervivencia en pacientes en pacientes con cáncer de mama consumidoras de THS puede ser debido a que están bajo una mayor vigilancia y, de esta forma, en el momento del diagnóstico el cáncer se encuentra en un estadio más temprano, ofreciendo una mayor posibilidad de supervivencia. Sin embargo hay datos que sugieren que los tumores en estas pacientes tienen a estar mejor diferenciados, con menos mitosis y menos fracción celular en fase S. En 1998²² se evaluaron 477 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama, según el THS y la agresividad del tumor (grado, receptores, ploidía, fase S, sobreexpresión c-erb). Los tumores de las usuarias eran menores (odds ratio 0,47, $p=0,005$), con mejor diferenciación histológica ($p=0,04$), y

con menor tasa de proliferación ($p=0,009$) que los tumores de las no usuarias. Estas diferencias persistían después de ajustar por edad y por método de diagnóstico. Se vio asimismo, que la tasa de proliferación era menor si las usuarias estaban utilizando el THS en el momento del diagnóstico ($P=0,001$). La asociación de THS con tumores con menor tasa de proliferación se dio exclusivamente en tumores con receptores de estrógenos positivos, lo que lleva a los autores a sugerir un efecto inhibitorio del crecimiento directo del THS mediado por receptores estrogénicos en tumores de mama establecidos.

Contraindicaciones del THS con motivo de la patología mamaria

Afortunadamente cada vez más individuos sobreviven al cáncer, algunos con una expectativa de supervivencia de más del 90% y que, por tanto, llegarán a edades avanzadas²³. Durante años se ha asumido que el THS estaba totalmente contraindicado en pacientes que habían padecido cáncer de mama, aunque no se disponía de datos que avalaran esta premisa. En las dos últimas décadas ha surgido una evidencia de que este tratamiento puede proteger a la paciente ante la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y el cáncer de colon. Datos recientes sugieren, así mismo, beneficios en la prevención de la Enfermedad de Alzheimer, la degeneración macular y la pérdida dental.

Dado que no hay datos evidentes que avalen un efecto perjudicial en estas pacientes, parece necesario un levantamiento en la prohibición del THS para ellas.

En 1989 Wile y DiSaia²⁴ sugieren un análisis en las situaciones en las que las pacientes pudieron estar expuestas a estrógenos mientras desarrollaban la enfermedad en la mama. Se definieron así el embarazo intercurrente al cáncer, la toma de anticonceptivos y el THS. Después de una extensa evaluación, parece haber muy poca relación entre ambas situaciones.

De hecho, algunos datos sugieren que el tratamiento en el paciente postcancer de mama no es perjudicial. Históricamente, debemos recordar que antes de los citotóxicos, mujeres posmenopáusicas con cáncer metastático o recurrente, tomaban estrógenos como primera línea de terapia. Ahora sabemos que su efectividad dependía del estado de los receptores en las células neoplásicas. Al menos siete estudios prospectivos, randomizados, doble ciego han comparado estrógenos con tamoxifeno en este tipo de pacientes. Su tasa de respuesta fue esencialmente la misma, así como en los estudios que los comparaban como terapia adyuvante.

Al menos seis estudios retrospectivos (Tabla 4) han evaluado el THS en mujeres con cáncer de mama. Todas estaban en remisión y se les aplicó para controlar síntomas vasomotores o prevenir enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y cáncer de colon. En este selecto grupo de más de 500 pacientes hubo 30 (6%) recurrencias y sólo 7 (1%) muertes. En el estudio de Brewster²⁵ de 145 pacientes, con cánceres in situ y estadios I-IV, hubo 13 (9%) recurrencias. Se trataron pacientes con ganglios positivos y negativos. De las 96 negativas, 11 recurrieron, mientras que sólo 1 de los 34 positivos lo hicieron. Hubo 1 de 15 recaídas en pacientes sin evaluación patológica de los ganglios. Parece que el examen del estado de los receptores no tubo impacto en las recurrencias.

Hasta la fecha, ha habido 3 estudios caso/control y 3 de cohortes (Tabla 5) en los que las recurrencias y muertes fueron similares en ambos grupos de pacientes.

Un estudio de cohortes²³ con 125 pacientes que tras la terapia recibió THS se comparó con 362 pacientes que no lo hicieron. Se agruparon por estadio, edad y año de diagnóstico. Todos los estadios se incluyeron, aunque el 78% eran carcinomas in situ o estadios I-II. Hubo una ventaja en la supervivencia para las consumidoras de THS, con una odds-ratio de 0,28 (CI 0,11-0,71). En el estudio se diagnosticaron 6 cánceres de endometrio en las pacientes con THS.

En 1994, el ACOG en una Comitee opinion estableció: "En conclusión, no hay datos que indiquen un riesgo incrementado de recurrencia del cáncer de mama en pacientes que reciben THS (...) ninguna mujer puede tener una protección garantizada de la recurrencia (...) en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama previamente tratado, la consideración del THS es una opción, pero debe ser revisada con cautela". "En otras palabras, debe haber consentimiento informado. Las mujeres se deben intere-

sar en la información para poder tomar decisiones informadas. No discutir la THS con ellas no es la mejor manera de velar por sus intereses".

En datos de Estados Unidos, más de 36.000 mujeres menores de 50 desarrollarán cáncer de mama, la mayoría de las cuales recibirán quimioterapia citotóxica. Un número significativo entrarán en amenorrea y la gran mayoría de éstas en fallo ovárico prematuro (86% de las menores de 40 a). De esta forma, veremos un número significativo que se curarán de su enfermedad. Sin embargo, puede que tengan síntomas menopáusicos mucho mayores que los esperados en una menopausia natural. Los beneficios a largo plazo pueden ser todavía mayores en la menopausia prematura. Estas pacientes se deben beneficiar de una decisión racional acerca del THS²³.

Cómo usar los estrógenos

En cada caso se debe realizar un examen clínico, incluyendo historia completa, examen físico, exámenes de laboratorio apropiados, para discernir los factores que pueden suponer un riesgo adverso. Cualquier historia de sangrado anormal requiere una evaluación histológica del endometrio antes del THS. Algunos autores lo recomiendan hasta en las pacientes asintomáticas, mientras que otros lo obvian con un examen pélvico normal y una menopausia sin in-

Autores	Recurrencias	Fallecimientos
Stoll	0/65 (0%)	0
Powles	2/35 (8%)	0
Sellin	1/49 (2%)	0
Bluming	12/189 (6%)	1 (1%)
Brewster	13/145 (9%)	3 (2%)
Natrajan	2/50 (4%)	3 (6%)
Total	30/533 (6%)	7 (1%)

Tabla 4.

Estudio	Recurrencias		Fallecimientos	
	THS	Controles	THS	Controles
Caso-control				
Wile <i>et al.</i>	1/25 (4%)	2/50 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
DiSaia <i>et al.</i>	6/41 (14%)	7/82 (8%)	2 (5%)	6 (7%)
Eden <i>et al.</i>	6/90 (7%)	30/108 (17%)	0	11 (6%)
Cohortes				
Dew <i>et al.</i>	¿?/167	¿?/1472	2 (1%)	167 (13%)
Espie <i>et al.</i>	5/120	¿?/240	no difer superviv libre de enferm	

Tabla 5.

cidencias. Se puede efectuar un test previo con 10 mg de medroxiprogesterona o equivalente durante 5 días como recomienda Gambrell. Las pacientes sin sangrado por privación no necesitan examen endometrial.

Las pacientes deben comenzar con 0,625 mg de estrógenos conjugados o equivalente, salvo las mujeres jóvenes que hayan sufrido castración quirúrgica, que deben comenzar con el doble de la dosis. Las dosis se deben de ir aumentando hasta controlar los síntomas.

Algunos autores²³ recomiendan terapia cíclica con progestágenos para prevenir la excesiva proliferación endometrial, especialmente cuando la paciente y su médico aceptan menstruaciones periódicas. En un intento de evitar el sangrado, otras autoridades recomiendan administrar ambos, estrógenos y progesterona, diariamente o discontinuamente.

La menor dosis diaria de mpa que previene la hiperplasia de endometrio es desconocida. Los estudios clínicos en la literatura ofrecen la de 10 mg. Muchas pacientes no pueden tolerarla, y es necesaria su reducción.

En situaciones en las que el estrógeno está contraindicado (carcinoma de endometrio), los síntomas menopáusicos pueden aliviarse con la ingesta diaria de progestágenos como el acetato de megestrol 20 mg o medroxiprogesterona 10-20 mg. Estas pautas, aunque mejoran los síntomas vasomotores, pueden provocar sequedad vaginal e incremento del apetito con ganancia de peso.

Los pacientes que toman estrógenos han de ser examinados cada doce meses en cuanto a cambios en el tamaño uterino, excesiva estimulación de la mama y presión sanguínea elevada. Si hay un sangrado vaginal se debe biopsiar el endometrio.

Bibliografía

- Huseby RA, Thomas LB. Histological alterations in the normal breast tissues of patients with advanced breast cancer being treated with estrogenic hormones. *Cancer* 1954;7:54-9.
- Porter JC. Hormonal regulation of the breast development and activity. *J Invest Dermatol* 1974;114:1483-9.
- Thomas BS, Kirby P, Symes EK, et al. Plasma dehydroepiandrosterone concentrations in normal women and in patients with benign and malignant breast disease. *Eur J Cancer* 1976;12:405-409.
- Franz AG. The breasts. En: Willians RH, ed *Endocrinology*. Filadelfia: WB Saunders Co 1981;400.
- Prooudhome JF, Malet C. 17-B-hidroxisteroid dehidrogenase activity in human breast epithelial cell and fibroblast cultures. *Endocrinology* 1984;114:1483-9.
- Lippman ME, Dickson RB. Autocrine and paracrine growth regulation of human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986;7:59-70.
- Lupulescu A. Estrogen use and cancer incidence: A review. *Cancer Invest* 1995;13:287-95.
- Lacassagne A. Apparition de cancers de la mamelle chez la souris male solemise a des injections de folliculine. *C R Acad Sci* 1932;195:630-2.
- Lacassagne A. Tentatives pour modifier, per la progesterone o per la testosterone, l'apparition des adenocarcinomes mammaires provoques per l'estrone chez la souris. *C R Soc Biol* 1936;126:385-90.
- Lacassagne A. Hormona pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1936;27:217-28.
- Musgrove EA, Lee CSL, Sutherland RL. Progestins both stimulate and inhibit breast cancer cell cycle progression while increasing expression of transforming growth factor (epidermal growth factor receptor, c-fos, and c-myc genes) *Moll Cell Biol* 1991;11:5032-43.
- Chiechi LM, Secreto G. Factors of Risk for breast cáncer influencing post-menopausal long-term hormone replacement therapy. *Tumori* 2000 ;86:12-6.
- Nachtigall LE, et al. Estrogen replacement therapy. I: A 10 years prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1979;53:277.
- Nachtigall LE, et al. Estrogen replacement therapy. II: A prospective study in the relationship te carcinoma and cardiovascular and meta-bohe problems. *Obstet Gynecol* 1979;54:74.
- Bergkvist L, Adarni HO, Persson I, et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *N Engl J Med* 1989; 5:293.
- Bergkvist L, Adami HO, Persson I, et al. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacernent therapy. *Am J Epidemiol* 1989;130:221.
- Colditz GA, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl j Med* 1995;332:1589.
- Stanford JL, et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274:137.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52,705 wornen mith breast

- cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047.
20. Willis DB, Calle EE, Miracie-McMahill H, *et al.* Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the U.S. *Cancer Causes Control* 1996;7:449.
21. Sellers TA, Mink PJ, Cerban JR, *et al.* The role of HRT in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 1997;127:973.
22. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:1315.
23. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. 6TH ed. St Louis, Missouri: Ed Mosby Inc., 113-35.
24. Wile AG, DiSaia PJ. Hormones and breast cancer. *Am J Surg* 1989;157:438.
25. Brewster WR, DiSaia PJ, McGonigle FK, *et al.* An experience of estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *Int J Fertil Womens Med* 1999;44:186.