

MONOGRAFÍA

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

Rosana E. Buffa

RESUMEN

La expectativa de vida de la mujer ha aumentado a nivel mundial y es de aproximadamente 75 años, esto significa que casi la tercera parte de su vida transcurre con posterioridad a la menopausia. Para aliviar las consecuencias inmediatas o a largo plazo de la menopausia, se han recomendado tratamientos hormonales. Numerosos estudios han analizado, durante los últimos 25 años, la posible relación entre la terapia de reemplazo hormonal y el cáncer de mama. Estos estudios han variado ampliamente en términos de diseño, tamaño de la población estudiada, dosis, duración y tipos de hormonas utilizadas. La decisión de optar por la terapia de reemplazo hormonal para paliar los síntomas del síndrome climatérico, y en caso afirmativo, por cuánto tiempo, debe ser una decisión personal tomada en acuerdo con el médico. Esta decisión debe estar basada en el perfil de riesgo individual de la mujer, la historia médica personal y familiar, no sólo de cáncer, sino también de enfermedades cardíacas, accidentes cerebro-vasculares y osteoporosis. El objetivo de este trabajo es intentar exponer con la mayor claridad y objetividad posible, en qué situación nos encontramos actualmente en referencia a la utilización de terapia de reemplazo hormonal y el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Palabras clave

Terapia de reemplazo hormonal. Menopausia. Estrógeno. Progestágeno. Cáncer de mama.

SUMMARY

Life expectancy of women has increased worldwide and is approximately 75 years, this means that almost a third of his life goes beyond the menopause. To alleviate the immediate or long-term menopausal hormone treatments have been recommended. Numerous studies have analyzed, for the past 25 years, the possible relationship between hormone replacement therapy (HRT) and breast cancer. These studies have varied widely in design, size of the population studied, dose, duration and types of hormones used. The choice of hormone replacement therapy to alleviate the symptoms of the climacteric syndrome and if so, for how long,

should be a personal decision taken in accordance with the doctor. This decision must be based on individual risk profile of women, personal and family medical history, not only cancer but also heart disease, cerebrovascular accidents and osteoporosis. The aim of this work is to try to explain as clearly and objectively as possible, in which situation we are now in reference to the use of hormone replacement therapy and the risk of developing breast cancer.

Key words

Hormone replacement therapy. Menopause. Estrogen. Progestin. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XX la expectativa de vida de la mujer ha aumentado a nivel mundial y es de aproximadamente 75 años, esto significa que casi la tercera parte de su vida transcurre con posterioridad al cese de la función ovárica, es decir posterior a la menopausia. Por el aumento de la expectativa de vida y el importante papel social de la mujer, uno de los retos que se le plantea a la sociedad médica de este siglo es precisar las consecuencias, a corto plazo, del envejecimiento de la función ovárica; por eso, desde hace más de dos décadas en múltiples estudios clínico-epidemiológicos se describe el conjunto de síntomas y signos que se presentan durante el período climatérico.

El término "climaterio" (climater= graduación) fue utilizado por Cristodemo, astrólogo griego que viviera alrededor del año 200 a.C., para señalar que estábamos ante períodos particulares o críticos en la vida de un individuo. En la antigüedad dichos lapsos se verificaban cada 7 años de vida, siendo el de mayor relevancia el que coincidía con el número 49 (7×7). Ese número coincide generalmente con la menopausia.¹

El climaterio constituye una etapa de la vida de la mujer en la que se presenta una disminución de la actividad ovárica con la consecuente insuficiencia de estrógeno; en el organismo se producen diversos cambios fisiológicos, algunos de ellos resultantes del cese de la función ovárica y de fenómenos menopáusicos con ella relacionados, y otros debidos al proceso de enve-

jecimiento, que se manifiesta en forma temprana como alteraciones en la menstruación, sofocos, sudoraciones nocturnas, sequedad vaginal, problemas urinarios, trastornos psicológicos. Cuando se acerca la menopausia, muchas mujeres experimentan estos síntomas, en general pasajeros e ino cuos, pero no por ello menos desagradables y a veces generando discapacidad.

Más importantes que los síntomas inmediatos de la menopausia son las consecuencias de los cambios hormonales a largo plazo. Los más estudiados de éstos son los sistemas cardiovascular y óseo. Ambos resultan afectados por el inevitable proceso de envejecimiento y por los cambios hormonales posmenopáusicos.

Para aliviar las consecuencias inmediatas o a largo plazo de la menopausia, se han recomendado tratamientos hormonales cuyo uso se ha generalizado en algunas sociedades. A su vez, los tratamientos han suscitado nuevas inquietudes ante la agravación del riesgo de cáncer de endometrio y posiblemente de mama.

Cerca de 40 millones de mujeres pasarán por la menopausia en los próximos 20 años, aumentando considerablemente el número de mujeres que necesitarán evaluar los beneficios y los riesgos de la terapia de reemplazo hormonal.

Si bien los estrógenos conjugados equinos fueron introducidos en Estados Unidos en el año 1942 para paliar los fenómenos vasomotores, recién hace aproximadamente 20 años en nuestro país llega el momento en que la suplección farmacológica de las hormonas que declinan, comienzan a ser el blanco de las investigaciones para lograr la disminución de los síntomas cli-

matéricos. Apenas se lograron algunos resultados satisfactorios, los laboratorios abocados al tema comenzaron a invadir el mercado.

Hubo en esa época una gran variedad de marcas registradas, características farmacológicas, formas de presentación, combinaciones y diferentes dosis. En ese momento se la denominó "terapia hormonal de reemplazo" (THR). Por un momento se creyó que un notorio desorden biológico femenino estaba siendo controlado.

Las intervenciones hormonales plantean dificultades complejas porque no se sabe si los beneficios que reportan a la salud compensan su costo, tanto en términos sanitarios como económicos.

Numerosos estudios han analizado, durante los últimos 25 años, la posible relación entre la terapia de reemplazo hormonal y el cáncer de mama. Estos estudios han variado ampliamente en términos de diseño, tamaño de la población estudiada, dosis, duración y tipo de hormonas utilizadas. Los resultados de estos estudios han sido inconsistentes. Algunos han mostrado un aumento en el riesgo y otros no.

Otro aspecto que causa considerable incertidumbre es la relación entre el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama y el lapso en que recibe la terapia de reemplazo hormonal. Muchos investigadores creen que el riesgo de desarrollar cáncer de mama debido al uso de la terapia de reemplazo hormonal a corto plazo (10 años o menos) no aumenta, o aumenta muy poco, mientras el uso a largo plazo aumenta moderadamente el riesgo.

Otro área de controversia se centra en la cuestión de si las mujeres que han tenido cáncer de mama, pueden tomar la terapia de reemplazo hormonal, sobre todo si se considera que los tratamientos para el cáncer de mama conllevan a menudo a una menopausia temprana en las mujeres jóvenes.

El comparar los beneficios y los riesgos, es parte integral de todas las decisiones médicas. Muchos médicos e investigadores consideran que los efectos beneficiosos potenciales de la te-

rapia de reemplazo hormonal en las enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y la calidad de vida en general, pesan más que el posible riesgo de desarrollar cáncer. A otros, les preocupan los posibles efectos negativos de la terapia de reemplazo hormonal y, en cambio, recomiendan el ejercicio, cambios en la dieta u otros medicamentos. Sin embargo, la decisión sobre si tomar la terapia de reemplazo hormonal y en caso afirmativo, por cuánto tiempo, debe ser una decisión personal tomada en acuerdo con el médico. Esta decisión debe ser basada en el perfil de riesgo individual de la mujer, la historia médica personal y familiar, no sólo de cáncer, sino también de enfermedades cardíacas, accidentes cerebro-vasculares y osteoporosis.

Como sucede habitual y naturalmente y mucho más en investigación médica, el tiempo pone las cosas en su justo lugar. Una vez más los efectos absolutos de las drogas farmacológicas y sus combinaciones, pasaron a ser más que relativos.

El objetivo de este trabajo es intentar exponer con la mayor claridad y objetividad posible, en qué situación nos encontramos actualmente con referencia a la utilización de terapia de reemplazo hormonal y el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

El porqué de la terapia hormonal

La menopausia natural se produce entre los 45 y los 55 años de edad en todo el mundo. La mujer pasa una considerable parte de su vida en estado posmenopáusico. En 1990 se calculó que había en el mundo alrededor de 467 millones de mujeres de más de 50 años.² Es de suponer que esa cifra aumente a 1.200 millones hacia el año 2030. En 1990 el 40% de estas mujeres vivía en regiones industrializadas y el 60 % en países en desarrollo. Para el 2030 la proporción en regiones industrializadas habrá bajado al 24% y el 76% vivirá en regiones en desarrollo. Según las proyecciones para regiones en desarrollo, entre los años 1990 y 2030 la tasa media de creci-

miento anual para la población de mujeres de más de 50 años se sitúa en 2,0-3,5%. La edad media de las mujeres posmenopáusicas se sitúa en torno de los 62 años. Se prevé que para el año 2030 habrá aumentado a 64 años mundialmente y a 68 años en regiones industrializadas.³

Aunque la esperanza de vida al nacer varía considerablemente de un país a otro, es muy parecida en todo el mundo para las mujeres que llegan a los 50 años. Cuando las mujeres han cumplido los 50 años, su esperanza de vida se sitúa entre 27 y 32 años.⁴

Las tasas de mortalidad específicas por edades y la razón en que se encuentran las tasas de mortalidad femenina y masculina a distintas edades, pueden constituir una indicación de las consecuencias de la menopausia para la salud.

Los datos acumulativos sobre mortalidad por cáncer parecen indicar que la transición a la menopausia tiene ciertos efectos benéficos para la salud. Por otra parte, los datos sobre mortalidad por enfermedades circulatorias parecen en general apuntar hacia un efecto protector del período reproductivo, efecto que disminuye gradualmente a partir de la menopausia.^{5,6}

Durante mucho tiempo se ha sabido que los síntomas tempranos de la menopausia, tales como los sofocos, pueden ser atenuados por la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Sin embargo, en la última década, y en particular en los últimos años, un notorio desarrollo de la investigación ha intentado evaluar un posible papel preventivo de los estrógenos en las enfermedades crónicas que aquejan a la mujer de edad avanzada, como la osteoporosis, enfermedades cardíacas y la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, los riesgos asociados con la TRH están siendo cuantificados, y las pocas contraindicaciones están bien documentadas. La amplia gama de preparados, vías de administración y dosis ahora disponibles, permiten a las mujeres encontrar una conveniente forma de tratamiento libre de efectos adversos.⁷

La esperanza de vida de las mujeres está aumentando, mientras que la edad en que ocurre

la menopausia sigue siendo estable. Esta tendencia promete continuar en alza para los próximos 50 años. Sin embargo, el promedio de edad en que se produce la menopausia (51 años en el mundo desarrollado y unos pocos años menos en otras partes) se ha mantenido inalterada. Esto significa que un gran número de mujeres en el Occidente transcurren más de un tercio de sus vidas en el estado de posmenopausia y, cada vez más, serán expuestas a las principales enfermedades características de la senectud. Esto, a su vez, pondrá una carga cada vez mayor sobre los servicios nacionales de salud.

Durante mucho tiempo se ha sabido que la TRH alivia los síntomas agudos causados por la disminución de estrógenos en la menopausia. Estudios recientes han confirmado que la TRH reduce la incidencia de la osteoporosis y las fracturas por osteoporosis y, posiblemente, retrasos en la aparición de la enfermedad de Alzheimer. También hay considerable evidencia para un efecto protector sobre la cardiopatía coronaria y, hasta hace poco, esto se consideraba una indicación válida para TRH.

El ampliamente publicado Women's Health Initiative (WHI) informe de los EE.UU. en julio 2002 ha cambiado la opinión y ahora el fondo de la cuestión de las enfermedades cardíacas es menos claro.

La amplia gama de preparados de TRH actualmente disponible, permite al clínico personalizar el tipo, dosis y vía de administración del estrógeno y progestágeno, para proporcionar óptimo efecto terapéutico con mínimos efectos secundarios. Sin embargo, como con todos los medicamentos, las potenciales ventajas deben siempre correlacionarse con los potenciales riesgos. Para muchas mujeres, los beneficios de la TRH superan con creces los riesgos.

La TRH puede reducir los síntomas tempranos del climaterio y, en la vejez, aplazar las insidiosas condiciones que amenazan la calidad de vida de la mujer de edad avanzada. Hay poca evidencia que sostenga de que la TRH aumente significativamente la esperanza de vida en sí, pe-

ro sí es claro que el mantenimiento de una buena calidad de vida en la vejez y la mejora de la esperanza de salud de la mujer, son objetivos válidos para la prescripción de TRH. Esto permitiría a las mujeres conservar su independencia durante más tiempo, reduciendo así sus demandas sobre la salud y los servicios sociales.

Síndrome climatérico y respuesta a TRH^{7,8}

Los sofocos y la sudoración nocturna son trastornos de la termorregulación característicos de la menopausia. La prevalencia de sofocos asociados a la menopausia varía en las diferentes culturas. El tratamiento a base de estrógenos, progestágenos o ambos, reduce la frecuencia y la intensidad de los mismos. Los sofocos se pueden aliviar parcialmente con los placebos, pero los estudios realizados a doble ciego revelan que los estrógenos son mucho más eficaces que los placebos. A las mujeres con útero se les administran progestágenos junto con estrógenos para evitar la proliferación del endometrio inducida por estos últimos.

Atrofia urogenital: después de la menopausia, la mucosa vaginal se hace más delgada, con predominio de células basales y parabasales por sobre las superficiales estrogenizadas. No se ha estudiado con exactitud, mediante estudios poblacionales, la frecuencia de dispareunia posmenopáusica asociada a la atrofia vaginal. Una estimación basada en mujeres que asisten a clínicas de menopausia revela una frecuencia del 10%. Los estrógenos administrados por cualquier vía son eficaces para aumentar el grosor y las secreciones vaginales y reducir así la dispareunia. Un ensayo controlado a doble ciego, con placebo y estrógenos conjugados equinos, reveló un significativo aumento del porcentaje de células vaginales estrogenizadas en las mujeres que tomaban estrógenos, en comparación con las que tomaban placebo. También los lubricantes vaginales constituyen un eficaz tratamiento hormonal contra la dispareunia.

La libido puede disminuir en la posmenopausia. Sin embargo se desconoce qué componente de esa disminución puede atribuirse a la menopausia, al envejecimiento en general o a la menor potencia sexual masculina. En general los estudios no han revelado ningún aumento de la libido en respuesta a la administración de estrógenos pero, en cambio, la testosterona puede ser útil.

Los problemas urinarios son frecuentes en mujeres de edad avanzada y pueden producirse también durante la perimenopausia. Se ha afirmado que los síntomas de urgencia de la micción, disuria, nicturia o incontinencia de urgencia afectan al 25-50% de las mujeres posmenopáusicas. El tratamiento con estrógenos puede aliviar algunos de estos síntomas pero no la incontinencia de urgencia urodinámicamente demostrada. Las infecciones recurrentes del tracto urinario también pueden ceder con el tratamiento hormonal en forma local, ya que probablemente modifique la flora vaginal.

A menudo se indican como parte del síndrome climatérico, síntomas diversos que se presentan aislados o en conjunto, pero en forma inconstante. Entre éstos se mencionan frecuentemente la depresión, la tensión nerviosa, palpitaciones, cefalea, insomnio, falta de energía, retención de líquidos, lumbalgia, dificultad en la concentración y los mareos. En la mayor parte de los estudios no se establece una correlación exacta entre esos síntomas y la menopausia; pero, en cambio, se los relaciona mucho entre sí. Se han efectuado ensayos controlados con administración de placebo y estrógenos, pero casi ninguno ha demostrado que el tratamiento hormonal tenga una ventaja estadísticamente significativa frente a estos síntomas.

Osteoporosis

Según la definición adoptada en una conferencia de consenso (1991) y reafirmada por un grupo de estudio de la OMS,⁹ se entiende por osteoporosis la "enfermedad caracterizada por la

baja masa ósea y el deterioro microestructural del tejido óseo, que lleva a una mayor fragilidad ósea y al consiguiente aumento del riesgo de fractura".

La principal secuela de la osteoporosis es la fractura. Los principales sitios de fractura son los huesos largos, en particular las de cuello de fémur, con alta morbilidad, y las de columna vertebral.

La prevalencia de la osteoporosis y la fractura de cadera varían según los países y las etnias en cada uno de ellos.

Las tasas de incidencia de fracturas de cadera ajustadas por sexo y edad varían según el país de residencia. Las tasas más altas se registran en EE.UU. No se sabe a ciencia cierta el porqué de esta variación demográfica, ya que la densidad ósea no lo explica todo.

En las poblaciones de Europa y América del Norte las mujeres presentan tasas de fractura vertebral mayor a la de los hombres. A lo largo de una vida, eso se traduce en un riesgo de fractura de 2-5 veces mayor y responde a la mayor pérdida de masa ósea que experimentan las mujeres de edad avanzada en comparación con los hombres. En las mujeres, la tasa de pérdida ósea aumenta a los 5-10 años posterior a la menopausia, lo que se traduce en una pérdida total media de aproximadamente el 15% en los primeros años de la posmenopausia. El efecto adverso de la menopausia en los huesos se atribuye a la pérdida de esteroides ováricos y de estrógenos en particular. En varios informes se ha señalado la relación entre hormonas sexuales endógenas y la densidad mineral ósea en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas; describiendo asociaciones fuertemente positivas entre los niveles de estradiol y testosterona libre y la densidad mineral ósea en todas las localizaciones. También se ha señalado que las concentraciones medias de estrógeno sérico tienen un alto valor de predicción de la tasa de pérdida de masa ósea en mujeres peri- y posmenopáusicas.

Si bien las medidas preventivas de la osteoporosis deben comenzar en la primera infancia y

continuar hasta la edad avanzada, el tratamiento con estrógenos, solos o combinados con progestágenos, puede mitigar la acelerada pérdida ósea característica de los primeros años de la posmenopausia, como así también los suplementos con calcio y vitamina D resultan eficaces para reducir las tasas de incidencia de fracturas.

La administración de estrógenos exógenos o de un estrógeno más un progestágeno, es eficaz para mantener la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. En muchos estudios se han evaluado los efectos de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea, y los resultados han sido coherentes. Los estrógenos reducen la remodelación ósea al nivel premenopáusicos y atenúan la pérdida de tejido óseo. Los efectos persisten mientras se mantiene el tratamiento y cesan con su interrupción. El tratamiento con estrógenos disminuye también la tasa de fracturas. La incorporación de progestágenos no disminuye la eficacia de los estrógenos; de hecho, los derivados de la 19-nortestosterona pueden intensificar la respuesta del esqueleto.

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son una de las causas más frecuentes de mortalidad de mujeres y hombres en todo el mundo y la más frecuente para hombres mayores de 35 años y mujeres mayores de 65 años. Las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular en las mujeres son menores que en los hombres en todas las edades, pero la diferencia de sexo en la estadística es mucho mayor en la mediana edad que en la edad avanzada.

El argumento de que el cese de la función ovárica podría agravar el riesgo de enfermedad cardiovascular ha sido analizado en estudios sobre la edad de la menopausia natural en comparación con la ooforectomía bilateral; esta última debería reducir sensiblemente la exposición total a estrógenos endógenos durante la vida. En la mayoría de los estudios se ha observado una

relación inversa entre la edad de la menopausia y el riesgo de enfermedad cardiovascular. En EE.UU. un estudio de una cohorte reveló que la menopausia inducida quirúrgicamente, pero no la menopausia natural, estaba asociada con un aumento significativo del riesgo de cardiopatía coronaria, efecto que no era evidente en mujeres que habían recibido tratamiento con estrógenos.

Numerosos estudios demuestran que, por comparación con las mujeres premenopáusicas de la misma edad, las mujeres posmenopáusicas están expuestas a más factores de riesgo de cardiopatía coronaria. Presentan mayores concentraciones séricas de colesterol total y de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y menores concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estas distinciones entre los efectos de la edad y los efectos de la menopausia son de importancia, ya que implican diferentes causas y por ende, diferentes tratamientos potenciales.

Los mecanismos del efecto protector del tratamiento con estrógenos contra la enfermedad cardiovascular han sido objeto de múltiples estudios. Parte de ese efecto puede provenir de cambios en las lipoproteínas séricas, sobre todo en el colesterol de las LDL y HDL. Existen indicios de que el sistema de lipoproteína tiene, con el sistema coagulante y fibrinolítico, relaciones cuya alteración podría traducirse en trastornos trombo-occlusivos. Es posible que existan otras relaciones entre esos sistemas y los factores vasoactivos producidos por el endotelio vascular y las plaquetas. En consecuencia, es probable que la enfermedad cardiovascular provenga de una compleja interacción de varios sistemas de factores de riesgo.

Es evidente que en todo el mundo las mujeres a partir de los 55 años de edad presentan elevadas tasas de cardiopatía coronaria, pero habría que obtener información complementaria sobre factores de riesgo, lesiones precursoras, manifestaciones clínicas y pronóstico. Sin un mejor conocimiento de la historia natural de la

cardiopatía coronaria en distintos entornos culturales y su relación con la menopausia y el proceso de envejecimiento, resulta imposible determinar los beneficios o los posibles riesgos de la TRH.

TRH Y CÁNCER GINECOLÓGICO

Cáncer de endometrio

Hasta hace no mucho tiempo en EE.UU., la gran mayoría de mujeres bajo TRH recibían sólo estrógenos, en Europa en cambio, era más frecuente el uso de esteroides sexuales combinados. Los resultados de diversos estudios señalan que los estrógenos solos tienen un efecto inductor para cáncer de endometrio.

Los estrógenos, tanto exógenos como endógenos, estimulan la proliferación endometrial, requisito para la carcinogénesis.

Ciertos factores de riesgo para cáncer de endometrio se caracterizan por su relación con elevadas concentraciones de estrógenos endógenos. Además, en mujeres con cáncer de endometrio se han observado altas concentraciones de estradiol y estrona.

El uso de estrógenos solos acentúa el riesgo de cáncer de endometrio, es causa de hiperplasia de endometrio, incluso de la forma atípica, conocido precursor del carcinoma de endometrio, el RR es de 3,0 o más. El riesgo aumenta regularmente a medida que lo hace la duración del uso; por comparación con mujeres que nunca han usado estrógenos, el RR por 10-15 años de uso, llega casi a 10,0. Una vez que cesa el uso el riesgo disminuye, aunque según muchos estudios sigue siendo residualmente más alto que para las mujeres que nunca han tomado estrógenos.

Varias observaciones efectuadas parecen indicar que la administración de progestágenos debería contrarrestar el aumento de riesgo de cáncer de endometrio, asociado al uso de estrógenos solos.

Para las mujeres que usan hormonas cíclica-

mente, la recomendación clínica actual es que tomen el progestágeno por lo menos 10 días al mes. Este plan de administración parece no aumentar el riesgo de cáncer de endometrio en comparación con mujeres menopáusicas que no han usado hormonas.

Cáncer de ovario

Los datos recopilados en Europa y América del Norte no revelan asociación alguna entre el tratamiento con estrógenos en la menopausia y cáncer de ovario.

Cáncer de cuello

Los datos existentes sobre el tratamiento hormonal en la menopausia y el desarrollo de cáncer de cuello son inadecuados, para hablar de una posible asociación entre ambos.

La TRH y riesgo para cáncer de mama es el tema de la presente monografía, por lo que será desarrollado a lo largo de la misma.

HIPÓTESIS CON RELACIÓN AL ESTRÓGENO EN EL CARCINOMA DE MAMA

Las hormonas esteroideas con papeles importantes en el cáncer de mama pertenecen a tres categorías fisiológicas: estrógenos, progestágenos y andrógenos.¹⁰

Los estrógenos sintetizados por el organismo humano son tres: estradiol, estrona y estriol. Todos ellos tienen 18 carbonos y su síntesis arranca en el colesterol. El lugar predominante de síntesis de los estrógenos es el ovario, que produce la mayor cantidad de ellos a lo largo de la vida. La estrona y el estriol son importantes sobre todo durante el embarazo, cuando la placenta sintetiza grandes cantidades de los tres estrógenos.

La progesterona es la más importante de los progestágenos. Tiene 21 carbonos y su síntesis es predominantemente en el cuerpo lúteo, durante la segunda parte del ciclo menstrual. La

placenta produce cantidades de progesterona durante el embarazo, de modo que se autoabastece de hormona para mantener la función reproductora.

Los andrógenos más activos son la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT), ambos de 19 carbonos. Su lugar de síntesis preferente es el testículo, pero también el ovario y las glándulas suprarrenales producen cantidades importantes de androstendiona y dehidroepiandrosterona (DHEA). Estos precursores eventualmente se podrán convertir en testosterona y en estradiol mediante la actividad enzimática de los tejidos periféricos, incluida la mama.

Se ha defendido que el cáncer de mama es un tumor hormono-dependiente pero no hormono-inducido y aunque se desconoce exactamente qué papel juegan los estrógenos y los gestágenos en la oncogénesis de la mama, es cierto que las hormonas esteroideas sintetizadas en el ovario, al ser sustancias naturales endógenas no responden al concepto de carcinógeno y se podrían considerar como un factor de riesgo o factor favorecedor. Por todo ello su acción sería más de promoción que de iniciación tumoral.

Desde hace años es conocido que la impregnación hormonal y el riesgo de padecer cáncer de mama se debe a una serie de factores como la edad de la menarca y menopausia, la nuliparidad, la edad del primer embarazo a término y la obesidad posmenopáusica.

Todos los carcinomas sólidos son monoclonales y de origen genético, dado que en su iniciación y desarrollo participan diferentes genes que actúan en sucesivas etapas (múltiples genes y múltiples pasos).

El aumento de riesgo de padecer cáncer de mama por la administración de estrógenos, se fundamenta principalmente en la evidencia epidemiológica, en los estudios *in vitro* y en los estudios en animales. En cambio, cuando se revisa la dependencia hormonal del estrógeno en el cáncer de mama, se estima que la exposición a estrógenos probablemente explique solamente un 10-20% de los casos de la enfermedad.

Con relación a los estrógenos endógenos y sus metabolitos, los estudios experimentales más recientes concluyen que estos productos podrían interaccionar como carcinógenos genotóxicos y mutagénicos débiles, facilitando un proceso de promoción en la mama.¹¹ Esta acción se desencadenaría por múltiples mecanismos:¹²

- Actividad receptor dependiente: a través de la estimulación del receptor de estrógeno aumenta la proliferación celular, que conlleva un mayor riesgo de inducir daño genético y favorecer la carcinogénesis.
- Disminución de la capacidad regeneradora del ADN dañado, con el consiguiente aumento de las lesiones del genoma.
- Aumento de la actividad metabólica del citocromo P-450, que genera un incremento en la tasa de mutaciones.
- Existen otros mecanismos de acción inductora que serían extensibles no sólo a la célula mamaria sino a una serie de células cancerosas en general. Estos mecanismos:
 - N activan la síntesis de factores de crecimiento (EGF, TGF-alfa y beta y IGF-1);
 - N transforman los protooncogenes en oncogenes (activan el HER-2/neu, el c-myc y el ras);
 - N inhiben la apoptosis de las células tumorales;
 - N estimulan la síntesis de la catepsina D; y
 - N facilitan el paso de las células de la fase G-0 a la fase G1-S (reclutamiento de estrógeno).

La transformación maligna de las células normales depende de dos acontecimientos. En primer lugar de la iniciación (alteración del contenido de ADN); y en segundo lugar, de la estimulación del crecimiento por factores favorecedores. Se han generado diversas hipótesis para explicar estos hallazgos, pero ninguna de ellas ha demostrado si los estrógenos actúan como iniciadores o como favorecedores del crecimiento.

Gestágenos

El papel de los gestágenos en la oncogénesis del cáncer de mama es contradictorio y controvertido, sus acciones sobre los factores de crecimiento y los oncogenes muestran resultados muy dispares, generando hipótesis contrapuestas. Algunas apoyan que los gestágenos funcionan como factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama, mientras que otras sugieren que pueden proteger frente al desarrollo de la enfermedad, si bien esta última es cada vez menos aceptada por su acción en mujeres tratadas con TRH.

Los elevados niveles de gestágenos en la fase lútea inducen un estado de máxima proliferación epitelial en el tejido mamario. Es conocido que la exposición corta o secuencial de éstos, incrementa la mitosis en el epitelio mamario, mientras que una actividad prolongada y mantenida reduce la actividad mitótica. Musgrove, citado por Comino Delgado,¹³ demuestra que los gestágenos activando ciertas cíclicas aceleran el paso de fase celular G1 a fase S y de aquí a fase G2, pero este efecto es transitorio, ya que si la acción de los gestágenos es mantenida en el tiempo, se reduce la actividad cíclica y, como consecuencia, la división celular se detiene al comienzo de la fase G1. Esta teoría es compartida por Groshong.¹⁴

Los estudios de supervivencia de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, llevados a cabo por Veronesi y col.¹⁵ sugieren que cuando los niveles de progesterona son elevados, existe un aumento de la adhesividad celular y por lo tanto una disminución en la diseminación de las células tumorales durante la manipulación quirúrgica del tumor. En consecuencia, se mejoraría el pronóstico del cáncer de mama en mujeres cíclicas, cuando son operadas en la fase lútea del ciclo menstrual.

En contraposición, se ha propuesto que los gestágenos favorecen la síntesis de ADN y la actividad mitótica de las células epiteliales mama-

rias, acción que induciría a la acumulación de errores genéticos y a un aumento del riesgo de cáncer de mama.¹⁶

En esta permanente controversia se ha demostrado que los gestágenos ejercen sus efectos de forma independiente al estado del receptor esteroideo de las células. Su actividad, en combinación con los estrógenos, puede estimular el crecimiento celular, pero también puede inhibirlo, cuando se dan sin oposición.

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA

Terapia de reemplazo hormonal y riesgo para cáncer de mama

- Estudios observacionales.
- Estudios *randomizados*.
- Estudios poblacionales.
- Densidad mamaria.
- TRH en cáncer de mama.

El uso de hormonas exógenas, estrógenos y progestágenos solos o combinados, para tratar la sintomatología del climaterio y prevenir otros efectos colaterales indeseados que pueden poner en riesgo la vida de las mujeres, ha sido a lo largo del tiempo profundamente estudiado y debatido, sobre todo en los últimos años. Su uso en el período posmenopáusico ha sido objeto en recientes publicaciones de importantes cambios, dado los hallazgos en estudios que ponen en duda no sólo sus efectos deseados, sino también sus efectos adversos y por ende contraindicaciones, que obligan a tomar nuevas medidas y precauciones en cuanto a su uso.

Se han publicado multitud de estudios estadísticos, revisiones bibliográficas y metaanálisis, para intentar explicar el verdadero riesgo etiopatogénico en el cáncer de mama de las hormonas utilizadas en la TRH en mujeres menopáusicas.

Entre las décadas del setenta y ochenta fundamentalmente, se realizaron estudios de una cohorte y tipo caso-control, luego hasta 1997 predominaron los metaanálisis, mientras que en-

tre 1995 y 2004 emergieron resultados de megaensayos realizados, estudios éstos de alta significación y evidencia clínica médica.

Estudios observacionales

El primer estudio en 1986 de Gambrell,¹⁷ postulaba que los progestágenos eran necesarios para el endometrio, como que también ejercían un efecto protector en la mama. En su publicación en la revista *Maturitas* de ese año, indica que la tasa de incidencia por 100.000 mujeres, en el grupo de usuarias de estrógenos y progestágenos, era más baja que las usuarias de estrógenos solos e inclusive más baja que las no tratadas (66 vs. 142 y vs. 343, respectivamente).

En 1989 Bergkvist y cols.¹⁸ comunicaron que el riesgo relativo (RR) de cáncer mamario, con el uso de TRH combinada por 6 años o más era de 4,4. Este estudio fue muy criticado por el escaso número de mujeres estudiadas, habiendo ocurrido sólo 10 casos de cáncer mamario con la terapia combinada.

En 1992 Grady y cols.¹⁹ realizan una revisión crítica de los riesgos y beneficios de la TRH a largo plazo para prevenir enfermedades o prolongar la vida en mujeres posmenopáusicas asintomáticas. Se revisó la literatura disponible desde 1970, en cuanto a los efectos de estrogenerapia y terapia combinada con progestágenos en cáncer de endometrio, cáncer de mama, enfermedad coronaria, osteoporosis y accidente cerebrovascular. Encontraron como resultados que no había pruebas de que la terapia con estrógenos disminuyera el riesgo de enfermedad coronaria y de fractura de cadera, pero a largo plazo con estrógenos aumentaba el riesgo de cáncer de endometrio y podía estar asociada con un pequeño aumento en el riesgo para cáncer de mama. El aumento en el riesgo de cáncer endometrial podía probablemente ser evitado mediante la adición de un progestágeno al régimen de estrógeno, para las mujeres que tenían útero, pero los efectos de la combinación de las hormonas sobre el riesgo para otras enferme-

dades no había sido aún estudiado adecuadamente; concluyeron que la terapia hormonal debería ser recomendada para las mujeres con histerectomía y para aquellas con enfermedad coronaria o en alto riesgo de padecerla.

Posteriormente Colditz en el estudio de las enfermeras, informó que el agregado de progestágenos a la terapia con estrógenos, no reducía el riesgo de cáncer mamario (TRH combinada RR: 1,41; y estrógenos solos RR: 1,31). Una puesta al día posterior del mismo estudio mostró que el uso de TRH con progestágenos combinada se asociaba a un mayor riesgo (no significativo) de cáncer de mama, que con estrógenos solos (RR: 1,53 *versus* RR: 1,34) para las no usuarias.^{20,21}

El primer trabajo, exhaustivo y completo, es el que publican, en 1997, Beral y cols.,²² desde la Unidad de Epidemiología del Instituto de Investigación del Cáncer en Oxford; realizado sobre los mejores 51 ensayos epidemiológicos publicados hasta ese momento de 21 países diferentes. El principal hallazgo establece que cuando se utiliza TRH por más de 5 años se produce un aumento del riesgo de un 35%, con un RR: 1,35; 95%IC: 1,21-1,49. Este riesgo disminuye con el transcurso de los años y prácticamente desaparece totalmente a los 5 años de finalizada la terapia, con un RR: 1,07; 95%IC: 0,97-1,18. Con un RR: 1,3 para usuarias de más de 5 años (95%IC: 1-3) y RR: 1,6 (95%IC: 3-9) para aquellas con un uso superior a los 15 años. Esto equivale a un exceso acumulable por 1.000 mujeres en: 2 casos para 5 años de uso; 6 casos para 10 años de uso; y 12 casos para 15 años de uso. La influencia de la menopausia tardía queda reflejada en este estudio en un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama. Esto se traduce en que por cada año que pasa de la edad habitual de la menopausia, 50 años, el incremento es del 2,9% anual, en mujeres sin tratamiento. El índice de masa corporal (IMC) es otro factor estudiado; el ensayo detalla que en usuarias de TRH, sólo se observó un aumento

de riesgo relativo en mujeres delgadas, con un IMC menor al 25%. En contraposición a este dato, la obesidad posmenopáusica es considerada otro factor de riesgo, pues aumenta hasta el 3,1% por kg/m² por encima de lo normal.¹⁸

En Suecia, en un estudio de una cohorte en 1999, Persson demostró que el RR de cáncer mamario con 6 años o más de THR reciente, aumentaba un 70% con la terapia combinada, comparado a ningún aumento con estrógenos solos. También Magnusson en 1999, en un estudio caso-control que incluyó a 3.345 mujeres con cáncer de mama, encontró una tendencia al incremento del riesgo con la duración de diferentes tipos de regímenes combinados con estrógenos y progestágenos. El RR fue de 2,4 para mujeres tratadas por al menos 10 años.

Finalmente en enero del 2000 Schairer²³ publicó un estudio de carácter prospectivo y observacional de una cohorte de 46.355 mujeres (estudio del BCDDP: Breast Cancer Detection and Demonstration Project) con una edad media de 58 años y un seguimiento promedio de 10,2 años. En el estudio se observó un incremento en el riesgo de cáncer mamario con THR combinada, el cual estaba limitado al uso en los primeros 4 años; para el uso de estrógenos exclusivo (RR: 1,2) y para estrógenos más progestágenos (RR: 1,4). El incremento del riesgo relativo por cada año de estrogénoterapia exclusiva fue de 1% y de 8% para terapia combinada.

CONCLUSIÓN DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

- Se constató un aumento del riesgo de cáncer de mama.
- Mayor riesgo para terapia combinada (E+ P) *versus* estrógenos solos.
- Mayor riesgo para terapias con duración mayor a los 5 años.
- El riesgo desaparece luego de 5 años de interrumpida la TRH.
- Mayor riesgo en mujeres delgadas.
- RR: 1,3

Estudios *randomizados*

HERS (HEART AND ESTROGEN / PROGESTIN REPLACEMENT STUDY FOLLOW-UP)

En el año 2002 Hulley y cols.,²⁴ publican un estudio multicéntrico, controlado, aleatorio y ciego control-placebo de 4,1 años de duración (HERS) y ulteriormente abierto de observación y seguimiento de 2,7 años (HERS II), llevado a cabo entre 1993 y 2000 en EE.UU. Participaron del mismo un total de 2.763 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria; promedio de edad de 67 años en la inscripción en el HERS; 2.321 mujeres (93% de las supervivientes) dieron su consentimiento para el seguimiento en el HERS II. Las participantes fueron asignadas al azar a recibir 0,625 mg/día de estrógenos conjugados más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (n= 1.380) o placebo (n= 1.383) durante el HERS. Las principales medidas de resultado fueron eventos tromboembólicos, cirugía del tracto biliar, cáncer, fracturas y mortalidad total.

El objetivo primordial de esta investigación fue demostrar la capacidad de estos fármacos de prevenir una enfermedad secundaria cardiovascular. Los resultados del estudio no pudieron objetivar aquel propósito y el estudio posterior HERS II tampoco fue capaz de cambiar los resultados. La principal conclusión fue que la terapia hormonal no es capaz de revertir fenómenos cardiovasculares preexistentes, especialmente coronarios. No obstante, el estudio HERS demostró que la TRH puede ejercer un efecto potencial beneficioso sobre la enfermedad coronaria cuando se administra en forma prolongada.

Se compararon los resultados en cuanto al diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres asignadas a la terapia hormonal (n= 1.156) con las asignadas a placebo (n= 1.165), el número de cánceres diagnosticados fue de 49 y 39, respectivamente, (4,2% y 3,3%) observándose un aumento del RA del 0,9%.

Al estudio se le imputaron una serie de limi-

taciones, entre ellas, el no haber valorado terapias con estrógenos transdérmicos o con estrógenos sin progestágenos y también que la edad de las pacientes estudiadas era avanzada. Adicionalmente, no se distinguió si las pacientes que presentaron un episodio de tromboembolismo tenían con anterioridad un cuadro de trombofilia. Tampoco se individualizó si las pacientes habían recibido terapia con fármacos hipolipemiantes.

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY (WHI)

El Women's Health Initiative (WHI),²⁵ fue desarrollado por el Instituto Nacional de la Salud de los EE.UU.; los principales objetivos fueron evaluar el índice de riesgo para cáncer de mama y colon, y el grado de prevención sobre la enfermedad coronaria y las fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas. Se reclutaron 161.809 mujeres, la edad de las mujeres osciló entre los 50 y 79 años, con un seguimiento medio de 5,2 años en el período comprendido entre 1993-1998. Las pacientes fueron seleccionadas en forma aleatoria en tres brazos: un grupo de 8.102 mujeres con placebo, un grupo de 8.506 pacientes con TRH a base de estrógenos conjugados equinos (0,625 mg/día) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/día) y un tercer grupo de 10.739 mujeres con histerectomía que recibieron sólo estrógenos conjugados (0,625 mg/día).^{25,26}

Con una media de seguimiento de 5,2 años, los tumores invasivos de la mama excedían el límite previsto para este efecto adverso en el primer grupo de pacientes con TRH (combinada E+P): tasa de oportunidad 1,26 (95%IC: 1,00-1,59). Frente a la reducción de riesgo por cada 10.000 mujeres/año de 6 cánceres de colon y 5 fracturas de cadera, se incrementaban para el mismo grupo 7 procesos cardiovasculares, 8 accidentes cerebro-vasculares y 8 cánceres invasivos de mama. El balance riesgo/beneficio claramente se decantaba hacia un aumento del riesgo, motivo por el que el Data Safety Monitoring

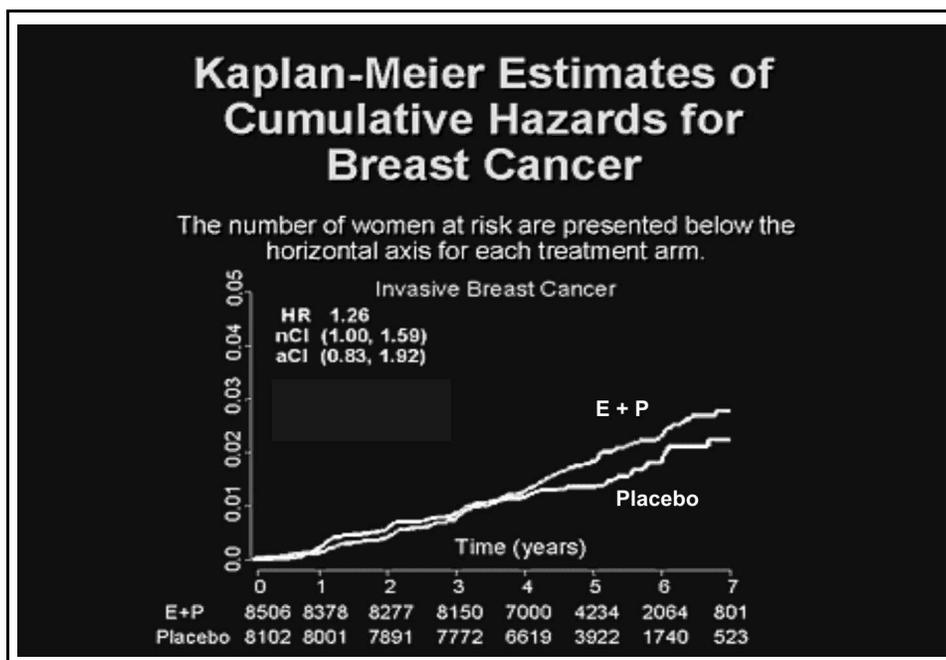


Figura 1. Estimación de riesgo acumulable para cáncer de mama.²⁸

Board (DSMB) del NHLBI ordena la interrupción de este brazo del estudio el 31 de mayo de 2002 (Figura 1).²⁷

El grupo de mujeres con histerectomía, que tomaba sólo estrógenos, continuó, planeándose que finalizara en marzo de 2005, con un seguimiento medio de 8,5 años, pero también tuvo que cerrarse en abril del 2004. El motivo de la suspensión fue que los beneficios en la prevención de cardiopatía isquémica, accidente cerebro-vascular y trombosis venosa, no se demostraban al aumentar el RR: 1,29; 1,41; y 2,11, respectivamente.

En el año 2006, se publican en JAMA²⁹ los efectos del grupo de estrógenos equinos conjugados (CEE) versus placebo, con relación al cáncer de mama y densidad mamográfica en mujeres con histerectomía. Los resultados, después de una media de seguimiento de 7,1 años, para cáncer de mama invasivo fueron RR: 0,80 (95%IC: 0,62-1,04; $p=0,09$) para las mujeres asignadas a la CEE versus placebo. Con tasas anuales de 0,28% (104 casos en el grupo de Europa central y oriental) y 0,34% (133 casos en el

grupo placebo). El carcinoma ductal (RR: 0,71; 95%CI: 0,52-0,99) se redujo en el grupo de Europa central y oriental versus grupo placebo; sin embargo, la prueba para la interacción por tipo de tumor no fue significativa ($p=0,054$). En un año, el 9,2% de las mujeres en el grupo de Europa central y oriental tenían mamografías con anomalías que requirieron un seguimiento frente a 5,5% en el grupo placebo ($p<0,001$), un patrón que continuó hasta llegar a un porcentaje acumulado de 36,2% vs. 28,1%, respectivamente ($p<0,001$); sin embargo, esta diferencia fue principalmente en las evaluaciones que requieren corto intervalo de seguimiento.

Concluyeron que el tratamiento con CEE sólo en Europa central y oriental por 7,1 años no aumenta la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa. Sin embargo, el tratamiento con CEE aumenta la frecuencia de *screening* mamográfico que requiere corto intervalo de seguimiento (Figuras 2 y 3).

Los riesgos de terapia hormonal de reemplazo (95%IC) fueron:

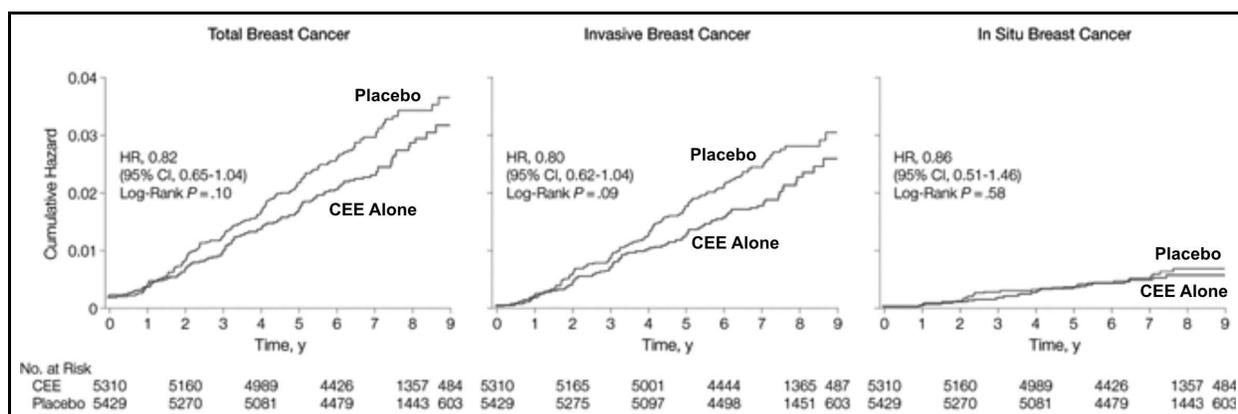


Figura 2. Riesgo acumulado para cáncer de mama total, invasivo e in situ. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.

- ECV 1,29 (1,02-1,63) con 286 casos.
- Cáncer de mama 1,26 (1,00-1,59) con 290 casos.
- Apoplejía cerebral 1,41 (1,07-1,85) con 212 casos.
- Embolia profunda 2,13 (1,39-3,25) con 101 casos.
- Cáncer colorrectal 0,63 (0,43-0,92) con 112 casos.
- Cáncer endometrial 0,83 (0,47-1,47) con 47 casos.
- Fracturas de cadera 0,66 (0,45-0,98) con 106 casos.
- Muerte por otras causas 0,92 (0,74-1,14) con 331 casos.

El riesgo de utilización de terapia hormonal para variables combinadas fue: 1,22 (1,09-1,36) para ECV total (enfermedad arterial y venosa); 1,03 (0,90-1,17) para total de cáncer; 0,76 (0,69-0,85) para fracturas combinadas; 0,98 (0,82-1,18) para mortalidad total; y 1,15 (1,03-1,28) para el índice global.

El exceso de riesgo absoluto incluido en el índice global fue 19 por 10.000 personas/año.

Las conclusiones del estudio fueron que los riesgos excedían los beneficios cuando se usaba una combinación de estrógenos (0,625 mg estrógenos conjugados equinos) más progestinas (2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona)

por un promedio de 5,2 años de seguimiento en mujeres americanas posmenopáusicas.

No todas las causas de mortalidad se vieron afectadas durante el estudio. La relación riesgo (ECV y cáncer de mama) debe correlacionarse con los beneficios (prevención de cáncer colorrectal y fracturas). Los resultados encontrados en este estudio no son consistentes con una intervención viable para prevención primaria de enfermedades crónicas, e indican que este régimen debería no iniciarse o continuarse para prevención primaria de ECV.

Sorprende en este estudio que dos tercios de las mujeres tenían una edad superior a 60 años, cifra que no representa la edad normal para iniciar un tratamiento con TRH, y que las cifras obtenidas en incidencia de cáncer de mama en el grupo placebo sean inferiores a la población general de EE.UU. También llama la atención que en los resultados obtenidos no se aporta ningún comentario sobre los posibles efectos con relación a las vías de administración, diferentes dosis y distintos preparados. Tampoco que el 16% de las mujeres tenía antecedentes familiares directos de cáncer de mama y el 10% eran nulíparas. Para todas ellas, aplicando el modelo Gail, el incremento de cáncer de mama podría suponer a los 5 años entre 1-2%. Como conclusión, en lo referente al cáncer de mama, no deja de ser relevante que en aquellas mujeres con TRH

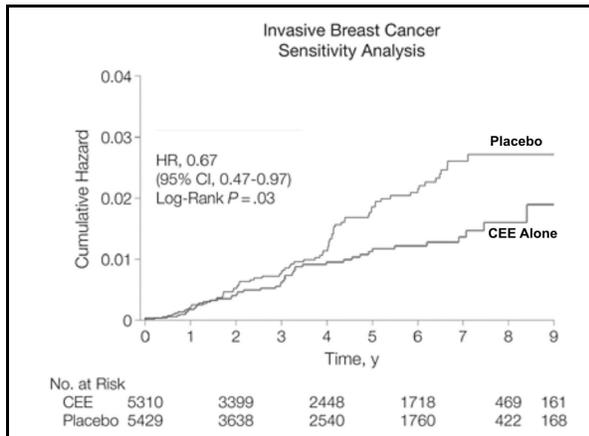


Figura 3. Riesgo acumulado para cáncer de mama invasivo: Análisis de sensibilidad. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.

el riesgo relativo fue bajo al oscilar entre 1,06 y 1,26; y que éste se pondría de manifiesto a partir de los 4 años de su uso.

COMENTARIOS CRÍTICOS AL WHI (INMEDIATOS A LA SUSPENSIÓN)

En los Estados Unidos un estudio *randomizado*, controlado con placebo, doble ciego, que evaluó el efecto de una combinación de estrógenos-progestágenos en mujeres posmenopáusicas fue suspendido después de 5,2 años (el Women's Health Initiative, WHI), porque los riesgos fueron considerados más altos que los beneficios por un estrecho margen. Los resultados fueron publicados rápidamente por el *JAMA* (Journal of American Medical Association), julio 17, vol.288, pág.321, 2002. El estudio fue realizado en 40 centros investigando los efectos de la terapia de reemplazo hormonal sobre la enfermedad cardíaca y el cáncer de mama, teniendo como puntos secundarios la incidencia de cáncer endometrial, el cáncer colorrectal y fracturas, en mujeres posmenopáusicas entre los 50 y 79 años de edad. De las 16.608 mujeres en el estudio, 8.506 pacientes fueron *rando-*

mizadas a recibir estrógenos conjugados orales (EEC 0,625 mg/día) más progestágeno (AMP 2,5 mg/día) y 8.102 casos a recibir placebo. Desafortunadamente, este ensayo fue realizado en una población con características totalmente diferentes de aquellas consideradas como mujeres típicas para terapia hormonal. De hecho, el WHI no se realizó en mujeres posmenopáusicas sanas, como repetidamente se menciona en el trabajo.³⁰

En este *gold standard* de investigación (los trabajos *randomizados*), la población no fue ideal para sacar resultados que ayuden a la información médica práctica y sirva de ayuda para que millones de mujeres hagan un decisión crítica acerca de su salud, cuando están envejeciendo.

Una vasta proporción de estas mujeres no fueron tan saludables como los autores dicen: 35% eran tratadas por hipertensión, 35% tuvieron sobrepeso (IMC 25-29) y 34% obesas (IMC > 30), 4% eran diabéticas, 12,5% tenían colesterol elevado y requerían medicación, 6,9% usaban estatinas. Tal como se reportó en el trabajo escrito, el estudio WHI encontró un aumento del riesgo para cáncer de mama, ECV, apoplejía cerebral y trombosis venosa profunda.

El pequeño número de aumento en pacientes con cáncer de mama está en concordancia con estudios poblacionales previos.³¹ Los resultados inesperados fueron el aumento de los eventos cardiovasculares, en contraste con todas las evidencias experimentales y epidemiológicas de estudios observacionales, que sugieren que la THR puede reducir la enfermedad cardíaca coronaria.³²

Los datos de un estudio describen el riesgo para una población dada, y los datos reportados para la población no se refieren al exceso individual de riesgo para una mujer individualmente. Al suspender el estudio, los investigadores del WHI notaron que las mujeres usuarias de THR mostraban un aumento del 26% (38 casos entre usuarias de THR versus 30 casos entre mujeres usuarias de placebo, por 10.000 mujeres/año)

en cáncer invasor de mama, sin observarse una diferencia significativa en cáncer de mama in situ, y 29% de aumento en eventos cardiovasculares comparados con placebo (es decir, 37 casos entre el grupo de THR versus 30 casos entre el grupo placebo por 10.000 personas/año).

De acuerdo con los datos ya reportados de estudios experimentales, epidemiológicos y observacionales, el grupo tratado con terapia hormonal experimenta el doble de la tasa de tromboembolismo, comparado con el grupo placebo (34 casos versus 16 casos por 10.000 mujeres/año). El cáncer endometrial, el pulmonar y los cánceres en general no fueron afectados, como se conoce ya en la literatura. La tasa de mortalidad general, la tasa de mortalidad por ECV o cáncer de mama, no fue afectada por la THR.

De acuerdo a los autores del WHI, los resultados de este ensayo indican que el promedio de riesgo en la mujer individualmente es 0,1% por año para cáncer de mama, similar a los ataques cardíacos y no hay cambio en las tasas de mortalidad, y aun la tendencia en tasas de mortalidad es favorable a la THR.

El WHI no considera, en su análisis riesgo/beneficio general, una variedad de otras condiciones que la terapia hormonal puede afectar positiva o negativamente, incluyendo cálculos biliares, diabetes, funciones cognitivas y calidad de vida.

En las mujeres que nunca fueron tratadas con terapia hormonal antes de entrar al estudio, los 5,2 años de tratamiento no inducen a un exceso de riesgo de cáncer de mama.

El aumento del riesgo fue evidente en mujeres que previamente se habían expuesto a hormonas por 5-10 años. La exposición previa a hormonas también puede jugar un papel importante en las tasa de fracturas. Las mujeres que recibían THR tenían una reducción del 34% en fracturas de cadera y 24% de reducción total de fracturas.

Es la primera evidencia sólida de un estudio *randomizado* que muestra que la terapia hormo-

nal previene la ocurrencia de fracturas. Sin embargo, el efecto de 5,2 años de tratamiento fue sorprendente en esta población con un riesgo presumible muy bajo de fracturas (en base a la DMO). Más aún, la tasa de fracturas puede haber sido influida positivamente por el hecho que un grupo de mujeres habían sido tratadas previamente con hormonas.

Por otra parte, los datos de fracturas están en concordancia con la probada eficacia de la terapia hormonal en la prevención de la pérdida de hueso que puede llevar a osteoporosis, como recientemente se demostró en un estudio clínico *randomizado* estableciendo que tanto con dosis estándar como con dosis bajas de estrógenos-progestágenos se aliviaban los síntomas vasomotores y se prevenía la osteoporosis.^{33,34}

El WHI demuestra que la THR puede determinar un 37% de reducción de cáncer colorrectal. Ésta es una pieza importante de la información, debido a la relevancia de este cáncer para la salud de las mujeres y su bienestar.

Los autores sostienen que los resultados del WHI tienen una aplicación amplia. En contraste, nosotros creemos que las limitaciones de la edad, el estado de salud y otras características permanecen.

El régimen de THR consistía en una dosis diaria oral de 0,625 mg de EEC y 2,5 mg de AMP. Esta combinación es una de las más usadas alrededor del mundo, particularmente en las mujeres posmenopáusicas para la prevención y tratamiento de los síntomas de la menopausia. Por lo tanto, este tratamiento se ha dado a mujeres posmenopáusicas al menos 10-15 años más jóvenes que las del estudio WHI. Los datos del WHI y las recomendaciones posteriores, pueden no aplicarse a otras formas de terapia hormonal con diferentes estrógenos y progestágenos o inclusive a otras dosis de EEC y AMP.

Terapia hormonal de reemplazo es un nombre general, pero no todos los tipos de THR son lo mismo. Seguramente, diferentes grupos de edad tienen diferentes requerimientos de dosis de estrógenos, con mujeres mayores necesitan-

do dosis bajas.³⁵

Básicamente en la práctica clínica, mujeres en el rango de edad similar a las integrantes del estudio WHI, no deberían haber sido tratadas con productos con una potencia similar a las drogas usadas en el estudio.³⁶

Aunque los autores del WHI puntualizan que la decisión acerca de THR debe ser personalizada, el manejo clínico de las participantes del WHI puede ser severamente criticado. Por ejemplo, ¿por qué mujeres de 79 años de edad fueron tratadas con dosis estándar de THR? Probablemente no debería escogerse esa clase de combinación para pacientes mayores con esas características clínicas.

La tendencia, y esto debe ser reconocido, siempre se ha inclinado hacia el personalizado de las terapias, mucho antes de la publicación del WHI.

En Europa existen una docena de progestágenos diferentes, que pueden hacer la diferencia, lo mismo que diferentes estrógenos para usos orales, transcutáneos, transdérmicos, nasales y parenterales.

El estudio WHI despierta serias preocupaciones sólo para ciertas mujeres posmenopáusicas, las obesas y las mayores de 65 años.

Para muchos autores fuertemente críticos los resultados del WHI no son concluyentes; por lo tanto, no se permiten hacer recomendaciones finales para el manejo clínico basadas en un estudio con una población completamente diferente a las que ellos manejan.

Utilizada por más de 60 años en más de 100 millones de mujeres posmenopáusicas, la THR es una de las más usadas y estudiadas de todas las terapias con drogas. Como lo dice el NIH en las últimas declaraciones, para mujeres tomando una combinación de THR para tratamiento a corto plazo de los síntomas, los beneficios superan los riesgos. Hay suficiente evidencia general que respalda el uso de terapia hormonal en individuos que necesitan hormonas para sus síntomas como sudoración nocturna, sequedad vaginal asociada con la atrofia, calidad de vida y

prevención de osteoporosis.

Los beneficios biológicos sobre la prevención cardiovascular no han sido respaldados por este artículo. Más que todo, los estudios clínicos *randomizados* no han podido ni pueden borrar los resultados de cantidad de datos experimentales, epidemiológicos y observacionales. Las posibles fallas en los estudios observacionales de THR y enfermedad cardíaca coronaria, llevan a parte de la comunidad científica, a rechazar lo positivo de los hallazgos disponibles sobre THR y ECV.

Estudios observacionales tienen números suficientes para corregir las potenciales fallas, demostrando aún que la terapia hormonal es benéfica sobre los lípidos sanguíneos, la pared vascular y eventos cardiovasculares.

El efecto negativo o nulo sobre la enfermedad cardiovascular coronaria reportada por el WHI, como también la prevención secundaria por el HERS,³⁷ se puede explicar fácilmente por las características de la población del estudio (edad, estado de salud, medicaciones concomitantes).

Por el momento, las recomendaciones del WHI deberían ser usadas en una población similar a la incluida en el estudio. Para las mujeres mayores, dosis bajas de THR han demostrado los mismos beneficios de altas dosis sobre el control subjetivo de los síntomas y particularmente la prevención de osteoporosis. El estudio WHI también incluye un brazo de estrógenos solos para mujeres con histerectomía. El NIH estableció que no hay evidencia, al momento en este estudio, de aumento del cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos solos. Del mismo modo que no se recomienda hacer ningún cambio en la terapia de mujeres con histerectomía que están bajo estrógenos solos.

WHI Y CÁNCER DE MAMA

Con relación al cáncer de mama, no existían diferencias en la incidencia de cáncer de mama in situ para el grupo tratado con TRH y el grupo

W H I & C a . M a m a			
DETALLE DE RESULTADOS CEE+MAP vs. placebo			
Características oncológicas			
	pT (cm)	N +	Mayor Estadio
E + P	1.7 ± 1.1	25.9 %	25.4 %
placebo	1.5 ± 0.9	15.8 %	16.0 %
	<i>P</i> = 0.04	<i>P</i> = 0.03	<i>P</i> = 0.04

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), 2004

Figura 4

placebo (n= 46/35; HR: 1,18; p=0,09). Para el cáncer de mama invasor el aumento de riesgo apareció a partir de los primeros 4 años de tratamiento con 3,8 casos por cada 1.000 mujeres/año en el grupo tratado, frente a 3 casos por 1.000 mujeres/año en el grupo placebo, incremento de RR: 1,26; 95% IC: 1,00-1,59. Este aumento del riesgo se daba en las mujeres que habían sido tratadas con TRH en los años previos al estudio, 26% de ellas, frente a las que no habían recibido tratamiento, que eran el 74%. En este último grupo sin tratamiento previo, el RR no se modificaba y era de 1,06. También se pudo comprobar que las características de los nuevos casos de tumores mamarios eran de menor agresividad, con menor número de ganglios afectados y mejor pronóstico; sin duda, porque su diagnóstico se realizó en estadios más tempranos.

La duración de la terapia hormonal fue un factor importante. A mayor tiempo de exposición a los fármacos, el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta.²⁵

Las características oncológicas de los tumores encontrados fue diferente contra el grupo placebo. Probablemente, el aumento de la densidad mamaria provocó que se hallaran tumores en estadios más avanzados (Figura 4).³⁹

Si bien una población estudiada en Seattle tuvo un "n" respetable, ningún otro trabajo pudo reproducir los hallazgos que en él se expresaron a propósito del tipo histológico lobulillar.⁴⁰ El trabajo reclutó 537 mujeres con cáncer de mama, con una incidencia de carcinoma lobulillar 2,6 veces mayor para usuarias de TRH.

Resumiendo, el detalle de resultados de terapia combinada (CEE+ MAP) versus placebo,⁴¹ el aumento de riesgos absolutos produjo cada 10.000 mujeres tratadas, un exceso de:

- 8 casos de cáncer por año sin TRH previa;
- 199 casos de cáncer por año con TRH previa;
- 400 estudios mamográficos anormales en 1 año.

En la comparación de CCE versus placebo, en cuanto al riesgo de cáncer invasor, se comprobó una reducción del 23% del riesgo, equivalente a 7 casos menos por cada 10.000 mujeres/año (n= 94/124), HR: 0,77.²⁵

ESTUDIOS POBLACIONALES

Million Women Study (MWS)

Es un estudio realizado en el Reino Unido

desde mayo de 1996 hasta marzo de 2001, con 1.084.110 mujeres reclutadas, de edades comprendidas entre 50 y 64 años, invitadas por el programa de *screening* de la mama del Servicio Nacional de Salud (NHSBSP). Su objetivo fue investigar la incidencia y el índice de mortalidad de cáncer de mama en mujeres con diferentes pautas de TRH.⁴² A diferencia del WHI, se trata de un estudio retrospectivo y el número de pacientes incluidas suponía el 50% de las mujeres de este país dentro de ese rango de edad. Para su realización se les entregó un cuestionario que rellenaban previamente al cribado mamográfico. En dicho cuestionario se clasificaban a las mujeres según el tipo de tratamiento: a) Estrógenos solos, subdivididos en conjugados equinos y estradiol, y según la vía de administración, oral, transdérmica o en implante. b) Estrógenos más gestágenos con diferentes subgrupos según el tipo de gestágeno, en pauta secuencial o continua. c) Tibolona.

Los resultados obtenidos evidenciaron que el RR de cáncer de mama aumenta desde el primer año de TRH.

El estudio es importante por el gran número de sujetos y el ajuste por los ya bien conocidos factores asociados con el riesgo de cáncer de mama. No se vio aumento de la incidencia de cáncer de mama en usuarias pasadas con ningún preparado hormonal, independientemente del tiempo desde la suspensión, por menos de 5 a 10 años o más (con la excepción de la suspensión en el año previo al diagnóstico), e independientemente de la duración del uso. Basados en un promedio de seguimiento de 2,6 años, los riesgos relativos para cáncer invasivo de mama fueron:

- No usuarias 1,00 (0,96-1,04).
- Usuarias anteriores 1,01 (0,95-1,08).
- Usuarias actuales:
 - R sólo estrógenos 1,30 (1,22-1,38);
 - R estrógenos-progestinas 2,00 (1,91-2,09);
 - R tibolona 1,45 (1,25-1,67).

La media para los tres grupos proporcionó un RR de 1,58. Respecto a la incidencia sobre la mortalidad por cáncer de mama el RR fue de 1,22 en los 4,1 años de seguimiento, frente a un RR de 1,05, en las mujeres que habían utilizado TRH anteriormente.

El riesgo de cáncer de mama se aumenta con la duración del uso en las usuarias actuales; para una duración de 10 años o más, el exceso de cáncer de mama resultó:

- ET 5 por mil (95%CI: 3-7).
- CHT 19 por mil (95%CI: 15-23).

Similar aumento se observó en usuarias de estrógenos conjugados, estradiol, formulaciones orales (RR: 1,32), productos transdérmicos (RR: 1,24) e implantes (RR: 1,65). Resultados similares se reportaron comparando bajas y altas dosis de estrógenos, preparaciones con diferentes progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, noeretindrona, norgestrel/levonorgestrel), y usuarias de regímenes secuenciales o continuos. El riesgo de cáncer de mama aumentó en usuarias de sólo progestágenos; sin embargo, este análisis se basó solamente en 9 casos de 618 usuarias.

E+ P versus otro THR: mayor riesgo
(p= 0,0001)

Se registraron 9.364 carcinomas invasores (seguimiento medio 2,6 años) y 637 muertes (seguimiento medio 4,1 años).

DUDAS RAZONABLES

Los datos informados por las mismas pacientes se compararon con las historias de familiares de los médicos en una muestra del estudio, revelando un 96% de acuerdo con relación a la línea de base de las usuarias corrientes, 97% de acuerdo al tipo de formulación y 90% de acuerdo con el producto y dosis específicas. Este es un impresionante nivel de acuerdo; pero

cuando los RR no son tan grandes, como es el caso de cáncer de mama y TRH, pequeños porcentajes de desacuerdo, ¿afectan los resultados?

Además, una tercera parte de las usuarias corrientes usaban más de una preparación; ¿esto afecta el análisis de combinaciones específicas? Las participantes también cambiaron de categorías: el análisis de la submuestra de 12.221 participantes reveló que comparado con la línea de base, 22% no continuaron usándola, 19% de las usuarias anteriores se volvieron nuevas usuarias, y 11% dijeron no haberlas usado nunca.

El período de seguimiento fue corto y existe una gran variabilidad entre las participantes, de las que más de un 30% utilizó diferentes preparados y el 50% al iniciar el estudio ya estaba haciendo algún tipo de TRH.

Nunca las usuarias de terapia hormonal, ya sean peri- o posmenopáusicas, han tenido riesgos reducidos de cáncer de mama de manera estadísticamente significativa, cuando se comparan con mujeres premenopáusicas; esto es un misterio, porque el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad.

Pero lo más importante fue el análisis total cuando las usuarias se compararon con las no usuarias. ¿Podría ser un aumento de riesgo si la comparación está por debajo del riesgo relativo 1,00? La respuesta a esta pregunta no es aparente.

En este trabajo se dedica un espacio considerable a los estimativos de incidencia atribuible de cáncer de mama, aplicando los riesgos relativos a tasas típicas de cáncer en países desarrollados. Este ejercicio, por lo tanto, asume que los riesgos relativos son precisos, y en un estudio de una cohorte este no puede ser el caso. Los autores estiman que el uso de terapia hormonal en la década pasada provocó un aumento de 20.000 casos extras de cáncer de mama en el Reino Unido.

La mortalidad por cáncer de mama fue determinada después de un seguimiento promedio de 4,1 años, basados en un total de 517 muertes. Las usuarias corrientes y las usuarias pasa-

das, fueron comparadas con las que nunca fueron usuarias.

- Nunca usuarias 1,00 (0,88-1,14).
- Usuarias corrientes 1,22 (1,00-1,48).
- Usuarias pasadas 1,05 (0,85-1,34).

El aumento de la mortalidad en las usuarias corrientes no fue estadísticamente significativo.

Es razonable preguntarse si el aumento de mortalidad fue influenciado por el *screening* mamográfico realizado solamente cada 3 años. Tal vez una contribución importante del Million Women Study sea que la eficacia fue menor con menos de una tamización al año. Los autores argumentan que el estudio Million Women es más seguro porque incluye la tamización y el intervalo de los tumores.

Ellos enfatizan, posteriormente, que la terapia hormonal aumenta la probabilidad de un cáncer de mama del intervalo, debido a una reducción en la sensibilidad de la mamografía. Habría sido de ayuda conocer el número de tumores detectados al *screening* y aquellos durante el intervalo de las tamizaciones.

E3N-EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)

Este estudio prospectivo de una cohorte, coordinado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, en colaboración con el Instituto del Cáncer y con el Instituto Gustave Roussy de Francia,⁴³ es el primero que compara el riesgo relativo para cáncer de mama con el uso de diferentes tipos y vías de administración de TRH. Participaron 54.548 maestras posmenopáusicas, con una edad media de 52,8 años y con un seguimiento medio de 5,8 años. Se diagnosticaron 948 cánceres invasivos de mama que se traduce en un RR: 1,2; 95% IC: 1,1-1,4.

- Sólo estrógenos 1,1 (0,8-1,6).
- Estrógenos-progestágenos vía oral 1,3 (1,1-1,5).
- Estrógenos-progestágenos sintéticos 1,4 (1,2-1,7).

- Estrógenos-progesterona natural micronizada 0,9 (0,7-1,2).

De este estudio se puede concluir que la terapia combinada de estrógenos en parche o gel con progesterona natural, no aumenta el riesgo de cáncer de mama en un período de al menos 4 años. En cambio, la combinación de estrógenos y progestágenos sintéticos, sí incrementa el riesgo en un plazo inferior a 2 años.

Individualizando los riesgos y los beneficios de la terapia hormonal de reemplazo

El ensayo Women's Health Initiative (WHI) dio cuenta que los regímenes combinados con estrógenos y progestágenos incrementan el riesgo de cáncer de mama y trombosis venosa profunda, así como un decrecimiento en el riesgo de fracturas y cáncer colorrectal. El WHI es el más sólido estudio clínico sobre terapia hormonal hasta la fecha. Aun así, fue diseñado sobre mujeres americanas cuyo promedio de edad fue de 63 años.

Por tal motivo, se ha extendido la controversia sobre si los resultados obtenidos en él pueden ser extrapolados en mujeres de otros países, en pacientes de menos de 60 años o bien con terapias hormonales diferentes.

El número de mujeres que sufrieron afectación por efectos adversos de las drogas puede variar sensiblemente cuando se extiende el tiempo de uso o se utilizan en pacientes de alto riesgo. Por esa razón, para pacientes del Reino Unido el impacto potencial observado en el WHI podría no ser el mismo.

De este modo se decidió desarrollar y aplicar un modelo para individualizar riesgo/beneficio para cuantificar el impacto del uso combinado de estrógenos y progesterona sobre enfermedades crónicas, en una extensa población de usuarias británicas.

En este estudio se analizó una población de mujeres de 40 años o más a las que se les pres-

cribió terapia hormonal combinada y en el cual fueron de principal relevancia la actuación de los General Practitioners (GP). Esta figura médica es muy importante en el sistema de salud del Reino Unido, dado que tales profesionales son plenamente responsables del cuidado primario de la salud y su derivación a los especialistas que consideraren oportuno. Poseen además, una prodigiosa base de datos denominada General Practice Research Database (GPRD) que incluye información demográfica, detalles de las prescripciones, eventos clínicos, cuidados preventivos utilizados, referencia a especialistas, admisión en hospitales y resultados.⁴⁴⁻⁴⁶

La población estudiada ascendió a 205.289 pacientes tratándose de individualizar riesgo de fractura, cáncer colorrectal, diabetes mellitus, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, cáncer de mama y stroke.^{47,48}

Fue individualizada la incidencia acumulada; por ejemplo, estimada específicamente por edad, factores clínicos de riesgo, duración de actual o uso pasado de THR. Los factores de riesgo clínicos que fueron considerados en el análisis se detallan a continuación:

- Tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal (cuando fuera posible).
- Número de visitas al GP en el año anterior al comienzo de la ingesta hormonal.
- Fracturas: historia de caídas, historia de menopausia precoz o tardía, historia de enfermedades crónicas selectivas, reciente prescripción de glucocorticoides.
- Cáncer colorrectal: historia de procesos inflamatorios poliposos o no, reciente uso de corticoides, prescripción de antiinflamatorios no esteroides o aspirina.
- Diabetes mellitus: historia de hipertensión, uso reciente de corticoides.
- Infarto de miocardio: historia de diabetes, hipertensión, angina, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, historia de arritmias, reciente uso de corticoides, anti-coagulantes, nitratos, estatinas, antiinflamatorios no esteroides.

- Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar: historia de epilepsia, enfermedad cerebrovascular, fallo renal, diabetes, enfermedad isquémica coronaria.
- Cáncer de mama: historia de menopausia precoz o tardía, enfermedades benignas de la mama.
- Stroke: historia de ataques de isquemia transitoria, diabetes, hipertensión, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, colagenosis, fibrilación auricular, uso recientes de nitratos, corticoides, estatinas o aspirina.

La media de duración del seguimiento fue de 5 años. Generalmente las mujeres con alta frecuencia de resultados adversos, tuvieron igual frecuencia de resultados beneficiosos.

Aquí se manifiestan las principales diferencias entre ambos estudios, probablemente a partir de que las poblaciones estudiadas fueron muy distintas.

La media de edad del WHI fue de 63 años, mientras que el promedio de edad de este estudio fue de 51 años. El índice de masa corporal fue considerablemente diferente en ambos grupos. Casi la mitad del grupo evaluado en WHI fumaba, mientras que en el presente estudio lo hacía el 37% de la población reclutada. La historia de hipertensión fue registrada en el 36% de las pacientes del estudio WHI, contra el 14% del grupo relevado por los GP.^{49,50}

Dentro de otras grandes diferencias se observó que el índice de masa corporal observado en el WHI, fue más alto que en este estudio y que además, más mujeres (50%) de las pacientes del WHI eran fumadoras con respecto al GPRD (37%). Existió una diferencia notable en la historia de hipertensión (mayor en WHI 36% contra 14%), comparativamente entre ambos ensayos.

Cuando se efectuó la relevación pormenorizada del número de riesgos y beneficios por 10.000 usuarias de terapia hormonal durante 5 años, estratificadas por edad (40-49, 50-59, 60-69, y mayores de 70) los resultados no reve-

laron significación estadística. Sin embargo, esto debe ser relativizado a la luz de los resultados globales obtenidos.

Como resultado se puede concluir que los RR observados en la población aplicada al WHI pueden generalizarse a las usuarias de terapia hormonal en el Reino Unido.

La frecuencia de efectos beneficiosos y adversos de la terapia hormonal en pacientes con enfermedades crónicas, fue evidentemente menor en las pacientes más jóvenes, aun cuando la ecuación riesgo/beneficio varía sustancialmente entre las pacientes más añosas.^{51,52}

La terapia hormonal, por un hecho de mera precaución o cautela, tal como el estudio WHI demostró, no debería utilizarse en aquellas pacientes añosas con alto riesgo cardiovascular, a propósito de los malos resultados observados.⁵³

Distinto de los otros puntos finales, la variable cáncer de mama y factores clínicos de riesgo no mostró diferencia entre las mujeres con alto o bajo riesgo de cáncer y hubo una leve heterogeneidad en el exceso de riesgo. La predicción individual del cáncer de mama vinculada a factores clínicos de riesgo, es frecuentemente imprecisa.

El estudio no pudo demostrar mejoras en la calidad de vida en las mujeres jóvenes usuarias de terapia hormonal.

La decisión del empleo de la terapia puede ser solamente consensuada por la paciente y su médico, utilizando estimaciones individuales de frecuencia de riesgos y beneficios.

TRH Y DENSIDAD MAMARIA

La eficiencia de la mamografía es mayor en mamas liposustituidas y el aumento de la densidad mamaria dificulta el rastreo mamográfico.

Se ha verificado que niveles elevados de estradiol en las mujeres representan mayor densidad mamográfica, constituyendo una base biológica para el aumento del riesgo de cáncer de mama en estas pacientes.⁵⁴

La densidad mamográfica se incrementa con

la TRH. La frecuencia de aumento de la densidad mamográfica varía de acuerdo con el esquema utilizado. La terapia combinada con estrógenos y progestágenos eleva la frecuencia de aumento de la densidad con relación a estrógenos aislados. También se observó que los esquemas continuos incrementan más la densidad mamográfica que los esquemas secuenciales de estrógenos y progestágenos o de tibolona.^{25,55-57}

Se concluye que el uso de la TRH reduce la sensibilidad de la mamografía y aumenta el diagnóstico de cáncer en el intervalo. En una revisión de siete estudios, hubo relativamente pocos cánceres en el intervalo en los grupos de usuarias (de 1 a 46); sin embargo, seis de siete estudios reportaron disminución de la sensibilidad de la mamografía en usuarias de hormonas con aumento de cánceres en el intervalo en usuarias, comparadas con no usuarias, y ésta es la publicación citada en el Million Women Study. Excluyendo a las mujeres menores de 50 años, el riesgo relativo para un cáncer del intervalo se resumió en 1,7 (IC: 1,2-2,4).

En un estudio francés, la sensibilidad de la mamografía se redujo de 92% a 71% en usuarias, porque la incidencia de cánceres en el intervalo fue 3,5 veces más que en las no usuarias, dentro del primer año después del examen inicial, y 1,7 veces mayor durante los siguientes 2 años (los RR para cáncer que se detectaron a la tamización entre las no usuarias fueron de 5,14; IC: 2,5-11,8, en comparación con las usuarias). La mayoría de las usuarias de hormonas estuvo en el esquema combinado estrógenos-progestágenos.⁵⁸

Un estudio concluyó que las mujeres con las mamas más densas y que usaban hormonas, tenían el más alto riesgo relativo para presentar cáncer de mama, pero esta conclusión se basó en sólo 4 casos de cáncer en mujeres con mamas densas. Estudios americanos, escoceses y australianos, han indicado un 15-20% de disminución de la sensibilidad de la mamografía en usuarias de hormonas, quienes tienen mamas densas. Sin embargo, un estudio prospectivo

de *screening* con mamografías del Massachusetts General Hospital, concluyó que las tasas fueron esencialmente las mismas, comparando las usuarias con las no usuarias y que la terapia hormonal rara vez causa un dilema de diagnóstico.⁵⁹

Cheblowski y cols.,⁵⁷ basados en los estudios del WHI, descubrieron que la frecuencia de mamografías anormales pasaron del 22% (grupo placebo) al 31% (grupo TRH) después de 5 años, sin elevar el aumento de riesgo de cáncer de mama en este período. Sólo se redujo la especificidad de la prueba.

Si la efectividad del *screening* de cáncer de mama se reduce por la terapia hormonal posmenopáusica, uno podría esperar un impacto adverso sobre la mortalidad por cáncer de mama, como lo reporta el Million Women Study. En lugar de un estudio que indicó una reducción en la sensibilidad mamográfica, también reportó tumores más pequeños, más diferenciados (grado I) entre las usuarias comparadas con las no usuarias, y la mayoría de los estudios que han examinado la mortalidad por cáncer de mama en mujeres que han usado la THR posmenopáusica, han documentado mejores tasas de sobrevida.⁵⁹

La evidencia indica que las usuarias de terapia hormonal desarrollan tumores más pequeños y mejor diferenciados (de bajo grado), evidencia que es consistente con los efectos en los tumores preexistentes y que el sesgo sobrevida-detección, no es la única explicación para la mayor supervivencia. El grado de tumor más bajo está presente aun cuando no hay diferencia en la prevalencia de la mamografía comparando las usuarias y no usuarias de hormonas, o cuando los datos se ajustan por el método de detección. El reciente reporte del Women's Health Initiative (WHI),²⁵ indicó que los tumores en las usuarias de hormonas fueron más avanzados (los nódulos positivos y menos enfermedad localizada). ¿Estos hallazgos contrarios reflejan la mayor edad de las participantes del WHI?

La discusión en el reporte del Million Women Study agrega esta información, si el análisis

ha incluido mujeres con historia de cáncer de mama de base (3% de quienes fueron usuarias corrientes al ingreso), el análisis de mortalidad podría haber indicado una reducción de riesgo, una conclusión que, en opinión de los autores, podría ser un sesgo. Ellos opinan que los estudios indican un riesgo más bajo de mortalidad por cáncer de mama en usuarias al momento del diagnóstico; pero han sido incapaces de contar por el sesgo de cáncer de mama diagnosticado al inicio del estudio y no durante el estudio.

TRH EN MUJERES CON ALTO RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA

Las mujeres a las que se les ha diagnosticado hiperplasia epitelial atípica o neoplasia lobulillar in situ en biopsia previa, tienen un familiar de primer grado (madre, hija o hermana) con historia de cáncer de mama o tienen predisposición genética previa comprobada (BRCA 1-2 mutados), tienen un riesgo aumentado para desarrollar cáncer de mama.

Se sabe que las mujeres con mutaciones BRCA 1-2 que se han sometido a ooforectomía profiláctica, desarrollan protección contra el cáncer de mama. Aunque son pocos los trabajos publicados sobre el tema y las evidencias no son concluyentes, es prudente evitar la TRH en estos casos de alto riesgo genético.

Sin embargo, este año Eisen y cols.,⁶⁰ publicaron en el *Journal of the National Cancer Institute* los resultados de un estudio caso-control que indica que en mujeres posmenopáusicas con una mutación BRCA 1, el uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) no fue asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama y, de hecho, en esta población, se asoció con una disminución en el riesgo. Estos resultados parecen muy alentadores para las mujeres que tienen una mutación genética que las expone a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama durante su vida. A estas mujeres a menudo se les recomienda someterse a una ooforectomía a una edad temprana para prevenir la aparición de un

cáncer de mama, basado en la creencia de que el estrógeno podría aumentar su riesgo, se les niega la TRH. Este estudio desafía la práctica habitual. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones que son discutidas por los autores y el editorial de la *Internacional Menopause Society*.^{61,62} En primer lugar, los estudios observacionales han sido cuestionados en cuanto a su capacidad para aportar conclusiones basadas en pruebas tan válidas como las de ensayos controlados aleatorios (ECA). Sin embargo, varios estudios observacionales llegan a un acuerdo con los resultados de la ECA con respecto a los principales resultados relacionados con la TRH. En segundo lugar, el relativamente pequeño tamaño de la muestra de los subgrupos, analizados desde una base de datos con más de 6.000 pacientes, es otra limitación. Varios factores de exclusión se aplicaron; estudiar sólo las mujeres que habían llegado a la menopausia y tenían un antecedente certero de su pasado o actual uso de la TRH. Las mujeres que han desarrollado cáncer de mama a una edad más temprana y no han llegado a la menopausia también están excluidas y esto puede constituir un sesgo en la población seleccionada, restringido a las mujeres que serían menos sensibles a los factores hormonales. En tercer lugar, como los cánceres de mama asociados a BRCA 1 son comúnmente RH negativos, son por lo tanto potencialmente menos sensibles a la influencia hormonal y la TRH sería de poca influencia sobre la evolución de estos tumores. Los autores concluyeron que estos datos son tranquilizadores, en lo que sugiere que la TRH no esté probablemente contraindicada en mujeres con una mutación BRCA 1, ya que observó una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer de mama después de la terapia hormonal. Por otra parte, las asociaciones observadas no fueron diferentes para las mujeres que utilizan estrógenos solos o estrógenos más progesterona. Sin embargo, los autores recomendaron que nuevos estudios son necesarios para confirmar estos hallazgos. Dadas las limitaciones del dise-

ño y el tamaño del estudio, la cautela sigue siendo recomendada para el uso de la TRH en mujeres que son portadoras de una mutación genética, que las expone a un riesgo mayor de cáncer de mama en su vida.

Dupont y cols. estudiaron la influencia de la TRH en el riesgo de cáncer de mama en mujeres cuya historia familiar muestra parientes de primer grado con cáncer de mama. Al suponer 1,0 el RR de cáncer de mama invasor para las usuarias de TRH que no tenían historia familiar, observaron que ante la historia familiar positiva el RR llega a 1,84.⁶³ En este mismo estudio los autores hallaron que cuando hay hiperplasia, a partir de un denominador de riesgo para usuarias de TRH sin proliferación epitelial de la mama, el RR aumenta a 2,53.

Seller y cols.⁶⁴ en un estudio prospectivo de una cohorte con mujeres cuya historia familiar presentaba parientes de primer grado con cáncer de mama, hallaron para usuarias de TRH un RR de 1,2 y para usuarias actuales un RR de 1,4. En mujeres que morían por cáncer de mama con historia familiar positiva, el RR fue de 1,9 para usuarias de TRH frente a 1,0 de las no usuarias.

REPERCUSIONES Y CONCLUSIONES DE LA EVIDENCIA

El editorial del British Medical Journal poco antes de suspenderse el WHI, determina que durante los primeros 4 años de terapia hormonal no existiría aumento del riesgo de padecer cáncer de mama invasor.⁶⁵

En septiembre de 2002 la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) (nivel de evidencia III), confirma que:

- No hubo diferencias entre las usuarias y el grupo placebo, para carcinoma in situ.
- El aumento de riesgo existe después de los primeros 4 años.
- Las usuarias previas fueron más propensas a desarrollar cáncer de mama, que las que no lo eran.
- El RA en el brazo EEC/MAP fue de 3,8 ca-

da 1.000 mujeres contra 3,0 del grupo placebo.

- Un período de observación de 5,2 años es corto para establecer que la asociación EEC/MAP sea inductora de cáncer de mama.⁶⁶

El reporte de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) compara los resultados de HERS y WHI. Evaluando riesgo de cáncer de mama, el HERS RR: 1,27; 27% de riesgo aumentado; de acuerdo al riesgo absoluto (12 casos más por año cada 10.000 mujeres) NS.⁶⁷

El WHI, RR: 1,26; es decir, 26% de riesgo aumentado; riesgo absoluto 0,38 vs. 0,30 (8 casos más por año cada 10.000 mujeres) NS.

Tanto el WISDOM (Women International Study of long Duration Oestrogen after Menopause) como el MRC (Medical Research Council) fueron suspendidos en la misma época, a partir de los resultados tan evidentes de WHI.⁶⁸

Existen luego numerosos trabajos que analizaron el diseño de los estudios suspendidos publicándose sesgos, avales y críticas.

Dos estudios caso-control concluyen que la terapia hormonal no afecta la densidad mamográfica (nivel de evidencia II-2).

En diciembre de 2002 un estudio de una cohorte utilizando un análisis multivariado, ajustado por edad, edad de menopausia, edad al primer hijo y familiares con cáncer de mama, concluye que utilizando estrógenos transdérmicos más progesterona vía oral (micronizada), el RR fue de 1,005 a 8,9 años de seguimiento.⁶⁹

Al mismo tiempo, la FDA basada en los resultados de WHI, obliga a los laboratorios a alertar a las consumidoras sobre la posibilidad de incremento del cáncer de mama. Las advertencias debían ser para médicos y pacientes, haciendo hincapié en la necesidad de efectuar una consulta médica periódica, el autoexamen y la mamografía.

En Suecia, Olsson publica un estudio en que encuentra que el uso de terapia hormonal aumenta el riesgo de cáncer de mama, pero sólo

en el grupo de terapia combinada. El uso de estrógenos sólo no lo haría, a 5 años de tratamiento (nivel de evidencia II-2).⁷⁰

Tanto la Asociación Francesa para el Estudio de la Menopausia (AFEM) como la Sociedad Española de Menopausia (SEM) por separado, analizaron resultados de HERS y WHI arribando, obviamente, a similares conclusiones: mínima dosis eficaz mientras persistan los síntomas y evaluación individual para la prescripción de terapia hormonal.⁷¹

Un nuevo informe del WHI Investigators, de mayo de 2003, concluye que la terapia hormonal no evidenció un efecto clínico significativo en referencia a la calidad de vida. Sí hubo algunos trastornos del sueño, tanto como dolores corporales difusos, después del primer año de tratamiento.

Al mes siguiente, el mismo grupo de investigadores (nivel de evidencia I) determina que una terapéutica con estrógenos y progesterona en un período relativamente corto, aumenta la incidencia de cáncer de mama, diagnosticado en un período más avanzado con respecto al grupo placebo. El número de mujeres con mamografías anormales también aumenta significativamente.⁷²

En agosto de 2003 aparecen los resultados del Million Women Study. A grandes rasgos, la conclusión del estudio fue que la terapia hormonal está asociada al aumento de la incidencia y mortalidad del cáncer de mama, en esquemas de E-P combinados.⁴²

De acuerdo a todo lo precedente, si resumimos los principales puntos finales a los cuales se ha arribado, podría concluirse que:⁷³

- La terapia combinada aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 26% a 5 años de tratamiento en mujeres posmenopáusicas.
- El tratamiento combinado está indicado en forma primaria ante síntomas vasomotores y urogenitales.
- No debe usarse terapia combinada para la prevención de enfermedades crónicas.
- Ambas terapias, combinada o sólo estrógeno, aumentan el número de mamografías anormales.
- El tratamiento con estrógenos solos, aumenta la densidad mamográfica a los 90 días de iniciada la ingesta.
- El retardo diagnóstico provoca que el cáncer de mama sea detectado más frecuentemente en estado invasor. Esto es más evidente con los carcinomas lobulillares.
- Los antecedentes heredo-familiares de cáncer de mama o la presencia de una mutación de los genes BRCA 1-BRCA 2 contraindican el tratamiento hormonal y más aún el tratamiento con estrógenos solos.
- La terapia hormonal debe ser indicada durante el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva.
- No usar terapia hormonal en pacientes asintomáticas.
- Debe configurarse el perfil de riesgo en cada mujer antes de iniciar la terapia hormonal.
- Las pacientes deben ser informadas de los riesgos de cáncer de mama, enfermedades coronarias y episodios tromboembólicos, previamente al eventual tratamiento.
- La administración de estrógenos solos en pacientes con histerectomía, por un tiempo no mayor a 5 años, parece no incrementar el riesgo de cáncer de mama de forma tan significativa como lo hace la terapia combinada.
- Los distintos tipos de estrógenos o progestágenos, empleo secuencial o continuo, y sus vías de administración, no cambian los índices de riesgo hallados.
- Los estudios controlados y aleatorios presentan la dificultad de no poder detectar efectos en el corto plazo.

TRH EN MUJERES CON ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER DE MAMA

Aunque la incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad, el diagnóstico de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas es un hecho cada vez más frecuente. Además, el uso de tratamientos adyuvantes induce, en aproximadamente el 50% de las mujeres tratadas, el cese de la función ovárica y el consiguiente déficit de estrógeno, lo que se traduce en un cuadro clínico con una sintomatología múltiple característica, que merma mucho la calidad de vida de estas pacientes. Ocasionalmente esos síntomas son refractarios al tratamiento no hormonal. Por esta razón un grupo pequeño de mujeres que han tenido cáncer de mama pueden elegir usar TRH y la base del porqué la mayoría de los autores se han planteado la posibilidad de usar TRH después de acabar un tratamiento de cáncer de mama que induce una menopausia anticipada.

¿Estaría justificado negarles los beneficios posibles y demostrados de la TRH a este grupo de mujeres, que presentaron una enfermedad en estadio temprano y que una vez tratadas están teóricamente curadas de la misma?

A favor de su uso se considera que los casos de cáncer de mama diagnosticados durante el embarazo, el tratamiento con anticonceptivos orales y la TRH, no tienen peor pronóstico. En contra, es conocido que la menopausia tardía y la TRH durante largos períodos, incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama.^{74,75} Asimismo, conocemos que la ooforectomía profiláctica reduce el riesgo de recaída en mujeres premenopáusicas con tumores RH (+) y que el uso de TRH no afecta la disminución del riesgo que genera la ooforectomía profiláctica en mujeres portadoras de BRCA 1.

La Conferencia de Consenso de Charlottesville (EE.UU.) establecía en 1997 que la TRH se puede pautar como tratamiento sintomático y por poco tiempo, en casos de largo período libre

de enfermedad, en tumores pequeños, sin afectación ganglionar, con RH negativos y grado histológico bajo, y asociado a tamoxifeno.⁷⁶

El American College of Obstetrician and Gynecologist Committee Opinion (EE.UU.) (1999), recomendaba el uso de terapias no hormonales; pero en el caso de que éstas no sirvieran para aliviar los síntomas del climaterio, la TRH podría ser considerada individualmente.

En ese mismo año, el Instituto Europeo de Oncología, la Escuela de Salud Pública de Harvard y el Instituto Superior de Sanidad de Italia, publican conjuntamente en *Lancet*⁷⁷ un estudio en el que se indica que por el momento se dispone de pocos datos que apoyan o rechazan la tesis de no administrar TRH en pacientes con cáncer de mama; por lo tanto, si es necesario, puede considerarse con cautela su empleo.

Hasta el año 2000, son muchos los artículos publicados con estudios de escasa casuística y en ocasiones sesgados, tiempo de seguimiento variable y habitualmente insuficiente, cuyos resultados no permiten deducir normas seguras de actuación.

Biglia y cols.⁷⁸ realizan un estudio de una cohorte con 125 pacientes con cáncer de mama y 362 controles, ajustando los casos por la edad al diagnóstico, estadio del tumor y año de diagnóstico. Seguimiento medio 22 meses y el tratamiento se inició con una media de 47 meses desde su diagnóstico y la incidencia de mortalidad de las pacientes con TRH se tradujo en un RR: 0,28; 95%IC: 0,11-0,71.

En el año 2001 O'Meara y cols.⁷⁹ publican un estudio de casos y controles con 174 mujeres con cáncer de mama que luego utilizaron TRH, seguimiento 2 años. Presentaban una reducción en la tasa de recurrencia con un RR: 0,50; 95%IC: 0,30-0,80 y una reducción de la tasa de muerte con RR: 0,48; 95%IC: 0,29-0,78 y con independencia del tipo de TRH.

En el año 2004 Durna y cols.⁸⁰ publican un estudio retrospectivo que sólo incorpora mujeres premenopáusicas con cáncer de mama tras finalizar tratamiento adyuvante. La TRH no mos-

tró un impacto adverso sobre la supervivencia ni la recidiva local.

En ese mismo año, se cierran dos estudios iniciados en Suecia en 1997. Se trata de dos ensayos clínicos independientes y aleatorios de TRH, en mujeres supervivientes de cáncer de mama, el HABITS y el Estudio Estocolmo. Ambos estudios reclutaron pacientes de menos de 70 años, después de completar el tratamiento quirúrgico y con independencia del estadio de la enfermedad, el tiempo pasado desde la cirugía, del estado de los receptores hormonales y de la terapia adyuvante utilizada. La estratificación se realizó de acuerdo con tres variables: empleo o no de tamoxifeno (TMX), tiempo desde el diagnóstico mayor o menor a 2 años, y tipo de tratamiento hormonal.

HABITS:⁸¹ Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer. Is It Safe?

Estudio dirigido desde el Hospital Universitario de Uppsala, incluyó 434 pacientes con seguimiento medio de 2,1 años. Se observó un total de 33 recurrencias, 26 en el grupo de TRH y 7 en el grupo de otras terapias no hormonales. La recurrencia por cáncer de mama se estableció con RR: 3,3; 95%IC: 1,5-7,4. El estudio se interrumpió en diciembre 2003, después de que el Comité de Arbitraje encontrara un riesgo inaceptablemente alto de recurrencia entre las mujeres que habían sido seleccionadas en forma aleatoria a recibir TRH con estrógenos y progestágenos.

Estudio Estocolmo⁸²

Controlado por el equipo médico del Instituto Karolinska; incluyó un total de 378 mujeres con un seguimiento medio de 4,1 años. Contabilizó 24 recurrencias, 11 en el grupo TRH y 13 en el grupo de otras terapias no hormonales. La tasa de recurrencias se verifica con un RR: 0,82; 95% IC: 0,35-1,90.

Aunque el diseño es similar, los resultados han sido contradictorios. Su explicación no parece depender del azar y se piensa que estas diferencias tan significativas se deben a las características clínicas de las pacientes. En el HABITS, las mujeres con ganglios positivos fueron el 26%, hicieron tratamiento adyuvante con TMX el 21% y la TRH fue mayoritariamente continua con valerianato de estradiol y acetato de medroxiprogesterona. En el Estocolmo las pacientes con axila positiva fueron el 16%, el tratamiento adyuvante con TMX se efectuó en el 52% y el tratamiento hormonal fue el 73% con estrogenoterapia sola, con estrógenos durante 3 meses y gestágenos en los últimos 15 días, o con estrógenos-gestágenos en pauta cíclica, cada 21 días y una semana de descanso.

La pauta hormonal de menor riesgo, según el estudio de Estocolmo, se ve refrendada por Campagnoli y cols.⁸³ que sugiere que la TRH combinada, cíclica, con progesterona natural micronizada, no aumenta el riesgo de cáncer de mama. Se demostró que el uso de estrógenos y gestágenos de síntesis, en pauta combinada continua, inhibe la regeneración del epitelio mamario, que ocurre de forma natural durante la retirada del gestágeno en una pauta cíclica y que además el acetato de medroxiprogesterona está dotado de una actividad potenciadora de la proliferación epitelial mamaria de los estrógenos.

En mayo de 2004, la Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos (SOGC),⁸⁴ establece una pauta de recomendaciones basándose en los niveles de evidencia de la Canadian Task Force:

- La TRH después del tratamiento de un cáncer de mama no ha demostrado tener un impacto adverso sobre la tasa de recurrencia ni de mortalidad. Nivel de evidencia II-2B.
- La TRH es una opción real de tratamiento en mujeres posmenopáusicas tratadas por un cáncer de mama. Nivel de evidencia II-2b.

- Se necesitará evaluar los resultados de próximos ensayos clínicos aleatorios. Nivel de evidencia IIIA.

De todo lo expuesto, puede deducirse que en el momento actual, iniciar este tipo de terapéutica no resulta fácil y persisten muchas dudas y preguntas por resolver. En la balanza riesgo/beneficio siempre debe evaluarse la mejoría en la calidad de vida de las pacientes, con la posibilidad de que esta terapia active o acelere el crecimiento de micrometástasis ocultas o favorezca el desarrollo de un segundo tumor. Sin embargo por ahora, la TRH está contraindicada en pacientes con cáncer de mama, hasta que no haya datos seguros provenientes de estudios clínicos aleatorios. A pesar de los riesgos potenciales, TRH podría tenerse en consideración limitada a aquellas pacientes que sufren de síntomas menopáusicos resistentes a tratamientos alternos, después de obtener un consentimiento informado completo, particularmente en las mujeres con cáncer RE negativo (hormono-resistente). Las decisiones deben tomarse entre médico y paciente, considerando cada caso individual, teniendo en cuenta la historia tumoral de la paciente, ya que las diferentes sociedades científicas y comités de expertos, no han elaborado recomendaciones unánimes.

NUEVAS PERSPECTIVAS DE LA TRH

Actualmente, tenemos la posibilidad de emplear un amplio y variado arsenal terapéutico para tratar los síntomas menopáusicos, en mujeres que no deseen tomar una TRH clásica.

Fitoestrógenos y riesgo de cáncer de mama

Los estrógenos de origen vegetal han cobrado relativa importancia y se ha instalado una creencia generalizada que las isoflavonas, que se encuentran en la soja, al incrementar las globulinas transportadoras de estrógenos (SHBG) se-

rían preventivas de los riesgos que ocasionan el cáncer de mama.

Las isoflavonas

La doble actividad de las isoflavonas, dado que actúan como estrógenos y antiestrógenos al mismo tiempo, les permiten poseer cualidades que logran regular el balance hormonal en la mujer, atenuar sensiblemente los síntomas menopáusicos, pudiendo prevenir la osteoporosis.

Durante la menopausia el nivel natural de estrógeno disminuye. En tal momento, las isoflavonas pueden compensar esta situación uniéndose a los mismos sitios del receptor.

La mejor manera de consumir las isoflavonas es en la forma de soja, así se puede beneficiar de otros componentes saludables de la misma. Las isoflavonas son estables bioquímicamente y no se destruyen bajo condiciones normales de cocción.

Investigaciones en varias áreas del cuidado de la salud han mostrado que el consumo de isoflavonas puede jugar un papel importante en la disminución del riesgo de contraer enfermedades.

Los siguientes beneficios potenciales en la salud son atribuidos a las isoflavonas:

- Alivian los síntomas de la menopausia. Existen estudios que han encontrado que las isoflavonas de la soja pueden disminuir diversos síntomas de la menopausia, como son los sofocos, fatiga, sudor nocturno, cambios en el estado de ánimo, etc., e incrementa la densidad ósea en las mujeres.⁸⁵
- Reducen el riesgo de enfermedades del corazón. Las isoflavonas de la soja también parecen reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares por medio de distintos mecanismos. Las isoflavonas inhiben el crecimiento de las células que forman la placa que obstruyen las arterias. Estas arterias predisponen a un estado pro coagulante que puede llevar a un ataque cardíaco. Existe evidencia de que las isoflavonas son

los ingredientes activos en la soja, responsables de mejorar el nivel de colesterol.⁸⁶

- Mejoran la salud ósea. Las isoflavonas contribuyen a mantener una buena salud ósea, ayudando en la prevención de la osteoporosis. Ésta es la razón por la que la gente en China y Japón tiene muy raramente osteoporosis, a pesar de su bajo consumo de productos lácteos,⁸⁷ mientras que en Europa y Norteamérica sucede lo contrario. A diferencia del estrógeno, que ayuda a la prevención de la destrucción del hueso, la evidencia sugiere que las isoflavonas también puedan ayudar en la formación del nuevo hueso.

En lo referente a la prevención del riesgo de cáncer de mama, un estudio reciente realizado en el Medical Research Council en el Reino Unido, reunió 1.988 pacientes posmenopáusicas.⁸⁸ Las personas que presentan el gen de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) estarían protegidas. Lo real es que en tal estudio se demostró que quienes tenían la variante N del gen D356N estaban en mejor situación con referencia al riesgo de padecer cáncer de mama. Por lo tanto, la pretendida protección sólo se observaría en un bajísimo porcentaje de pacientes portadoras de esta determinada variante genética.

De tal modo, es claro que pueden observarse mejorías sintomáticas en las paciente menopáusicas, pero es poco probable que prevengan el riesgo de padecer un cáncer de mama.

LOS MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO COMO ALTERNATIVA (SERMS)

Si bien representan una alternativa promisoriosa a la terapia hormonal de estrógeno pura o combinada, en la prevención de las alteraciones menopáusicas, aún no se ha podido lograr una sustancia de este tipo que tenga acción antiestrógeno en los tejidos, pero del estrógeno al mo-

mento de proteger la densidad mineral ósea.

Raloxifeno

El raloxifeno es un modulador selectivo de receptores de estrógeno de segunda generación. Mejora especialmente la masa ósea y el aparato cardiovascular, debido a su efecto positivo sobre el perfil lipídico. Es un benzotiofeno no esteroideo que inhibe *in vitro* el crecimiento de las células neoplásicas de la mama. Su afinidad por los receptores de estrógeno alfa induce efectos agonistas del estrógeno en el tejido óseo, hígado y sistema cardiovascular, y efectos antagonistas en la mama y el endometrio, donde predominan los receptores de estrógeno beta.

Contrariamente a lo que ocurre con el tamoxifeno, el raloxifeno está permitido y licenciado para ser utilizado en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Tiene un efecto antiestrógeno sobre el endometrio, por lo que el riesgo de cáncer está controlado.

El estudio más importante que avala su eficacia es el estudio MORE⁸⁹ (Multiple Outcomes Raloxifene Effects), multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 7.705 mujeres posmenopáusicas con un seguimiento de 4 años. La variable secundaria del estudio fue la aparición de cáncer de mama.

Este estudio demostró que en 4 años de tratamiento con raloxifeno se redujo la incidencia del cáncer de mama invasivo en un 72% con un RR: 0,28; 95%IC: 0,17-0,46. Aumentó la densidad mineral ósea modificando favorablemente el perfil lipídico. Existieron eventos tromboembólicos en igual magnitud que con el tamoxifeno.

Lo real es que se ha abandonado en la prevención del cáncer de mama, porque hay fármacos que han superado ampliamente su eficacia.

La FDA lo aprobó para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, representando un fármaco de alternativa en aquellas pacientes

con intolerancia a los bifosfonatos, que además pueden verse beneficiadas por una reducción de riesgo de cáncer de mama.

A partir de esta información se diseñó el ensayo CORE,⁹⁰ cuyo objetivo primario fue evaluar la incidencia de cáncer de mama invasivo en las participantes del ensayo MORE, después de otros 4 años de seguimiento.

Participaron 5.213 mujeres y la incidencia de cáncer de mama invasivo se redujo el 59%, con un RR: 0,41; 95%IC: 0,24-0,71. En el grupo placebo se detectaron 5,2 cánceres de mama por 1.000 mujeres/año. La reducción aumenta al 66% en los casos de tumores de mama con receptores de estrógeno positivos.

Los resultados a los 8 años de seguimiento del MORE y del CORE, muestran una reducción de la tasa de incidencia del cáncer de mama invasivo en un 66%, con un RR: 0,34; 95%IC: 0,22-0,50. En el grupo placebo se observaron 4,2 cánceres de mama por cada 1.000 mujeres/año y en el grupo tratadas con raloxifeno 1,4 cánceres de mama por 1.000 mujeres/año. La reducción de la incidencia aumentó hasta el 76% en los tumores con receptores de estrógeno positivos.

El ensayo clínico Study of Tamoxifen Against Raloxifene (STAR),⁹¹ un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorio, llevado a cabo a partir de 1999, en cerca de 200 centros clínicos de toda América del Norte; se puede considerar como una continuación de los estudios anteriormente comentados. Su objetivo fue comparar los efectos relativos y la seguridad del raloxifeno y el tamoxifeno sobre el riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo y otras enfermedades.

Se reclutaron 19.747 mujeres posmenopáusicas con una edad media de 58,5 años, con un aumento de 5 años en el riesgo de cáncer de mama [media de riesgo: 4,03% (SD: 2,7%)].

La intervención realizada fue tamoxifeno oral (20 mg/día) o raloxifeno (60 mg/día) por más de 5 años. *End points*: incidencia de cáncer invasivo de mama, cáncer uterino, cáncer de mama no invasivo, fracturas óseas, eventos trombo-

embólicos. Hubo 163 casos de cáncer de mama invasivo en mujeres asignadas a tamoxifeno y 168 casos en las asignadas a raloxifeno (incidencia: 4,30 vs. 4,41 por 1000; RR: 1,02; 95%IC: 0,82-1,28). Hubo menos casos de cáncer de mama no invasivo en el grupo tamoxifeno (57 casos) que en el grupo de raloxifeno (80 casos) (incidencia: 1,51 vs. 2,11 por 1.000; RR: 1,40; 95%CI: 0,98-2,00). Hubo 36 casos de cáncer de útero con tamoxifeno y 23 casos con raloxifeno (RR: 0,62; 95%IC: 0,35-1,08). Los eventos tromboembólicos se produjeron con menos frecuencia con raloxifeno (RR: 0,70; 95%CI: 0,54-0,91). El número de fracturas por osteoporosis en el grupos fue similar. Hubo un menor número de cataratas (RR: 0,79; 95%CI: 0,68-0,92) y de cirugía de cataratas (RR: 0,82; 95%CI: 0,68-0,99) en mujeres que toman raloxifeno. No hubo ninguna diferencia en el número total de muertes (101 vs. 96 para el tamoxifeno versus raloxifeno) o en causas de la muerte.

Como conclusiones, el raloxifeno es tan eficaz como el tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer invasor de mama y tiene un menor riesgo de eventos tromboembólicos y cataratas; pero con un mayor riesgo, no estadísticamente significativo, de cáncer de mama no invasivo. El riesgo de otros cánceres, fracturas, enfermedad isquémica del corazón y accidente cerebrovascular, es similar para ambos fármacos.

Tamoxifeno

Se ha demostrado que posee acción similar estrógeno sobre el metabolismo lipídico pero es sustancialmente menor su actividad favorable sobre la densidad mineral ósea. Mucho más cuando se lo compara con los estrógenos, el raloxifeno o los bifosfonatos. Adicionalmente, no está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para ser utilizada con esos fines. Conocemos además su acción desfavorable sobre el endometrio (riesgo de cáncer de endometrio) y su asociación con episodios tromboembólicos también fue demostrada.⁹²

Su efecto sobre la reducción del riesgo de un primer cáncer de mama en mujeres de alto riesgo y sobre la reducción de riesgo de un segundo tumor primario de la mama, es evidente (50%).⁹³

Esta además reconocer su utilidad en la reducción del riesgo de recidiva y muerte en tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama hormono-responder y su actividad paliativa en las pacientes con enfermedad metastásica.⁹⁴

De tal modo, resulta evidente que las acciones favorecedoras en pacientes con cáncer de mama superan con gran amplitud los eventuales efectos indeseables como los sofocos, la sequedad vaginal o de mucosa en general, el cáncer de endometrio y los episodios tromboembólicos.

Tibolona

La tibolona es un esteroide sintético que estructuralmente pertenece al grupo de los gestágenos 19-norderivados. Actúa como gonadomimético, con una actividad de gestágeno potente, de estrógeno moderada y de andrógeno débil. Regula la actividad del estrógeno de un modo tejido-específico y como tal pertenece al grupo de los reguladores de la actividad del estrógeno tejido específicos (STEARS). Estudios in vitro han demostrado que la tibolona inhibe la sulfatasa y con ello interrumpe la transformación del sulfato de estrona en estrona y ésta en estradiol, con lo que disminuye el nivel hormonal de la célula mamaria. La tibolona y sus metabolitos también reducen la proliferación celular en la mama, estimula la diferenciación celular en las células mamarías normales y mantienen una actividad pro apoptosis sobre células mamarías alteradas. Por otro lado, la densidad mamográfica mamaria no aumenta bajo tratamiento con tibolona, a diferencia de lo que sucede con TRH combinada.⁹⁵

Estas teóricas cualidades no se ven traducidas estadísticamente en la aplicación clínica diaria. El ensayo MWS⁴² ha establecido un aumento del riesgo de cáncer de mama con un

RR: 1,45; 95%IC: 1,25-1,68 y este incremento no fue debido a factores de confusión tales como la historia familiar, obesidad, paridad o la edad del primer parto. No obstante, se debe mencionar que el porcentaje de usuarias de tibolona en el estudio MWS fue solamente del 6%, por lo que sus conclusiones pueden ser poco representativas.

El ensayo LIBERATE (Livial intervention following breast cancer: efficacy, recurrent and tolerability endpoints),⁹⁶ es un estudio clínico de selección de pacientes al azar, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de tibolona cuando es usada para el alivio de síntomas menopáusicos en pacientes con antecedente de cáncer del mama. La principal variable de seguridad del LIBERATE era mostrar que tibolona, comparado al placebo, no aumentaba el riesgo de recidiva de cáncer mamario (es decir, mostrar no inferioridad) en pacientes con síntomas menopáusicos y antecedente de cáncer primario de mama tratado quirúrgicamente en los últimos 5 años. El estudio se inició en mayo de 2002 y fueron ingresadas más de 3.000 pacientes, en 245 centros de 31 países de Europa, Asia, Australia y América Latina. Diciembre de 2007 era la fecha planeada para su finalización.

La decisión de detener el estudio antes de la fecha planeada originalmente para su término, se tomó después de que el Comité de Monitoreo y Seguridad de los Datos del estudio, DSMB (siglas en inglés de Data & Safety Monitoring Board) y el Comité Asesor del estudio (Advisory Board), advirtieran que el objetivo primario del mismo, que era mostrar el efecto equivalente entre tibolona y placebo con relación a la recurrencia de cáncer de mama, no se alcanzaría en el tiempo en el que estaba planeado el estudio. Además, el DSMB encontró una diferencia en el número de recurrencias de cáncer mamario, en el grupo de mujeres que recibieron tibolona, mayor a la necesaria, para demostrar estadísticamente la equivalencia.

En nuestro país, con 656 pacientes con

cáncer de mama previo, fue rechazado por el ANMAT por desequilibrio en riesgos/beneficios potenciales.

CONCLUSIÓN

De acuerdo a lo expuesto y a la interpretación de las evidencias, la pregunta esencial debería ser:

¿Está contraindicada la terapia hormonal por el riesgo aumentado de cáncer de mama? La respuesta es "no".

La probabilidad de padecer un cáncer de mama para una paciente hasta cumplir 75 años para Europa, aplicable a la Argentina, Nueva Zelanda y Australia, es 7,8%, de acuerdo al informe de la OMS en Ginebra en el año 2003.

Un RR de 1,3 modifica esa probabilidad de 7,8% a 10,1%; es decir, de 1 en 13 a 1 en 10 pacientes, siempre hablando de mujeres hasta 75 años.

En la interpretación del aumento del RA, el exceso de cáncer de mama en pacientes que recibieron terapia hormonal durante 5 años, la asociación estrógenos-progestágenos es de 8/15 en 10⁴ mujeres/año, disminuyendo con la utilización de estrógenos solos.

El riesgo aumenta desde los 3 años de la recepción de hormonas y decrece luego de 4-5 años de haberla suspendido.

En el mismo sentido, queda clara la diferencia que existe en el impacto sanitario y el impacto asistencial. Si tenemos en cuenta las cifras expuestas, el impacto asistencial es pequeño dado que 0,8 a 1,5 cánceres de mama por año en exceso cada 1.000 pacientes tratadas, hablan de una incidencia acotada.

Por el contrario, el impacto sanitario es grande. Sumando 10 millones de mujeres tratadas con terapia hormonal en EE.UU. y el Reino Unido, se observan 8.000 a 15.000 cánceres de mama en exceso por año.

En las presente actualización, se ha tratado un tema que ha generado y aún continúa haciéndolo, un gran sitio de conflicto. Las apari-

ciones iniciales tan promisorias, lo impactante del estudio WHI, la desaceleración súbita en el entusiasmo, el reanálisis más frío del WHI, la aparición del MWS, todo ha contribuido a que algunas situaciones evaluadas hayan experimentado un cierre en la discusión, mientras otras permanecen abiertas.

Sintetizando, la evidencia científica indica que cualquier indicación médica referida a la utilización de terapia hormonal, debe estar estrictamente ajustada a una correcta ecuación riesgo/beneficio.

La indicación de la terapia hormonal debe ser el síndrome climatérico; esto es, la paciente que manifieste síntomas que la afecten sensiblemente debería recibir terapia hormonal adecuada a su caso y su mantenimiento tendría que ser por el mínimo tiempo que fuera necesaria.

REFERENCIAS

1. Jacobs HS., Hutton JD., James WHT. Hormonal changes after the menopause and during hormone replacement therapy. In: *Functional Morphology of the Human Ovary*. Eds. Coutts JRT 1981; p.225.
2. Banco Mundial. Informe sobre el desarrollo mundial 1993: invertir en salud. Oxford University Press, Nueva York, NY, 1993.
3. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas* 1996; 23: 113-127.
4. Meirik O, Benagiano G. Hormone replacement therapy: its impact on the risk of breast cancer. In: Popkin DR, Peddle LJ, eds. *Women's health today. The proceedings of the XIV World Congress of Gynecology and Obstetrics*. Parthenon Publishing Group, Nueva York, NY, 1994; pp.337-342.
5. Clasificación internacional de enfermedades. Novena revisión: Lista básica de tabulación con índice alfabético. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1978.
6. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996; 23: 129-136.
7. Sturdee DW. The facts of hormone therapy for menopausal women. Parthenon Publishing Group, Nueva York, NY, 2004; pp.15-18.
8. Investigaciones sobre la Menopausia en los Años Noventa. Informe de un Grupo de Estudio de la OMS. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1994; (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 866).
9. Evaluación del riesgo de fractura y su aplicación en la

- detección de la osteoporosis postmenopáusicas. Informe de un Grupo de Estudio de la OMS. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1994; (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 843).
10. Diaz Chico B. Bioquímica básica de las hormonas esteroideas: Biología y clínica del cáncer 2004; vol.2. [www. Biocancer.com](http://www.Biocancer.com)
 11. Clemons M., Goss P. Mechanisms of disease: estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276-285.
 12. Lupulescu A. Estrogen use and cancer incidence: a review. *Cancer Invest* 1995; 13: 287-295.
 13. Comino Delgado R. Tratamiento con hormonas esteroideas y cáncer. En: Cáncer de Mama. Ediciones Mayo S.A., Madrid, 2002; pp.13-70.
 14. Groshong SD, Owen GI, Grimison B. Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone: role of the cyclic-dependent kinase inhibitors, p21 and p27. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1593-1607.
 15. Veronesi M, Luini A, Mariani L. Effect of menstrual phase on surgical treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 1544-1546.
 16. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993; 259: 633-638.
 17. Gambrell RD. Pathophysiology and epidemiology of endometrial cancer. Treatment of the post-menopausal woman: basic and clinical aspects. Raven Press, New York, 1994.
 18. Bergkvist L, et al. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progesterone replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1992; 130-221.
 19. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117(12): 1038-1041.
 20. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: result from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5): 1473-80.
 21. American College of Obstetrics and Gynecologist, ACOG Educational Bulletin No 247. Hormone Replacement Therapy, May, 1998.
 22. Beral V, Bull D, Doll R, et al. Collaborative Group on Hormone 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 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
 23. Schairer C, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer. *JAMA* 2000; 283: 485.
 24. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1): 58-64. (doi:10.1001/jama.288.1.58)
 25. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risk and benefits of estrogen plus progestins in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
 26. The WHO Study Group, Design of the WHO Clinical Trial & Observational Study. *Controlled Clin Trials* 1998, 19: 61-109.
 27. NHLBI Stops trial of estrogen plus progestin due to increased breast cancer risk and lack of overall benefit. NIH News Release, Tuesday, July 9, 2002; pp.1-4.
 28. Cauley J. Breast cancer: hormone replacement therapy and SERM's. Medscape, actually on-line.
 29. Stefanick M, Anderson L, Margolis K, et al. Effects of conjugated equine estrogen on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.
 30. Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Controversial issues in climacteric medicine. Pisa, Italy 15-18 March, 2003. *Maturitas* 2003; 46(1): 7-26.
 31. Klaiber EL, Vogel W, Rakko S. A critique of the women's health initiative hormonal therapy study. *Fertility and Sterility* 2005; 84(6): 1589-1601.
 32. Palacios S, Calaf J, Cano A. Relevancia de los resultados del estudio WHI para la atención de mujeres postmenopáusicas en España. *Med Clin* 2003; 120: 146-147.
 33. Scheneider HPG. The view of the International Menopause Society on the Women's Health Initiative. *Climacteric* 2002; 5: 211-216.
 34. Montaña R. Resultados del estudio WHO en la salud ósea. Valparaíso. www.nlm.nih.gov/medline
 35. The Women's Health Initiative 2004. Review and critique. *Medscape General Medicine* 2004; 6(3): 65.
 36. Speroff L. The future of postmenopausal hormone therapy. It's time to move forward. *Maturitas* 2007; 57(1): 103-106.
 37. Randolph J. Putting the WHO and HERS II trials in perspective. *Medscape General Medicine* 2004; 4(3): 2002.
 38. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, 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: 3243-3253.
 39. Surveillance, epidemiology and end results. SEER 2004.
 40. Li C, et al. HRT in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-age women. *Cancer* 2000; 88: 2570-2577.

41. The WHO Steering Committee. Effect of CEE in postmenopausal women with hysterectomy. The WHO randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
42. Beral V. and MWS Collaborators. Breast cancer and HRT in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362 (9382): 419-427.
43. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2004; 114: 1-7.
44. Cvan Staa TP, Copper C, Barlow D, Leukens HG. Individualizing the risks and benefits of postmenopausal hormone therapy. *Menopause. The Journal of the North American Menopause Society* 2008; vol.15, No. 2.
45. Relative or attributable risks? *Lancet* 1981; 2: 1211-1212.
46. Bromley SE, de Vries CS, Farmer RD. Utilization of hormonal replacement in the United Kingdom. A descriptive study using the General Practice Research Database. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 369-377.
47. Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Practice Database. *Lancet* 1997; 350: 1097-1099.
48. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *Q J Med* 2005; 98: 191-198.
49. Mathews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996; 143: 971-978.
50. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Women's Health Initiative investigators. Estrogen plus progestin and risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
51. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of oestrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: The Women Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-2684.
52. Schurmann R, Cronin M, Meyer JU. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 2417-2419.
53. Minelli C, Abrams KR, Sutton AJ, Cooper NJ. Benefits and harms associated with hormone replacement therapy: clinical decision analysis. *BMJ* 2004; 328: 371-376.
54. Boyd NF, Stone J, Martin LJ, et al. The association of breast mitogens with mammographic densities. *Brit J Cancer* 2002; 87: 876-82.
55. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, et al. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001; 285: 171-76.
56. Persson I, Thurffjell E, Holberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimes in mammographic breast parenchyma density. *J Clin Oncol* 1997;15: 3201-7.
57. Chlebowski R, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
58. Gorins A, Espié M, Bedairia n, Perret F. Hormone replacement therapy in breast cancer patients: a study of 230 patients with case-control. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31(7-8): 614-9.
59. Anderson GL, Judd H, Kaunitz A, et al. Effect of estrogen plus progestin on gynaecological cancers and associated procedures. *JAMA* 2003; 290: 1739-44.
60. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1361-7.
61. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in BRCA1 mutation carriers: uncertainty and caution. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1341-3.
62. Regine Sitruk-Ware, IMS Secretary General Press Statement Issued on Behalf of the International Menopause Society by. September 23, 2008.
63. Dupont W, Page DL, et al. Estrogen replacement therapy in women with history of proliferative breast disease. *Cancer* 1999; 85: 1277-1283.
64. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 1997; 127: 973-990.
65. Stevenson JC, Whitehead MI. Hormone replacement therapy (Editorial). *BMJ* 2002; 325: 313-314.
66. Schneider PG. View of the International Menopause Society on the Women's Health Initiative. *Climacteric* 2002; 5: 211-216.
67. NAMS amended. Report from the NAMS advisory panel on postmenopausal hormone therapy. 3, 2002. Published 6, 2002.
68. White C. Second long term trial stopped early. *BMJ* 2002; 325: 987.
69. de Lignieres B, de Vathaire F, Forunier S, et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a french cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5: 322-340.
70. Olsson HL, Ockenel K, Bruner RL, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin health-related quality of life. *Cancer* 2003; 289: 3243-3255.
71. Palacios JC, Cano, Parrilla JJ. Relative results of the WHO study for the management in Spain. *Maturitas* 2003; 44: 83-86.
72. Li CT, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hor-

- mone therapy and risk breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-3263.
73. Cohen LO. THR y riesgo de cáncer de mama. El final de una controversia. www.samas.org.ar/index
 74. Canney PA, Hatton MQ. The prevalence of menopausal symptoms in patients treated for breast cancer. *Clin Oncol* 1994; 6: 297-299.
 75. Beral V, Hermon C, Reeves G, et al. Sudan fall in breast cancer death rates in England and Wales. *Lancet* 1995; 345: 1642-1643.
 76. Santeny R, Pritchard K, Burger H. The consensus conference on treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53(Supl): S1-83.
 77. Grant C. Clinical synthesis conference. Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 354: 152-155.
 78. Biglia N, Gadducci A, Ponzone R. et al. Hormonal replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004; 48: 333-346.
 79. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al. Hormone replacement therapy after diagnosis of breast cancer in relations to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 23: 754-762.
 80. Durna EM, Heller GZ, Leader LR. Breast cancer in premenopausal women: recurrence and survival rates and relationship to hormone replacement therapy. *Climacteric* 2004; 7: 281-291.
 81. Holmberg L, Anderson H. HABITS steering and data monitoring committees HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer –is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 7: 453-455.
 82. Von Schoultz E, Rutqvist LE. Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533-555.
 83. Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, et al. Progestin and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 96: 95-108.
 84. SOGC. Use of hormonal replacement therapy after treatment of breast cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 88: 216-221.
 85. Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 2007; 10(Suppl 2): 115-20. Review.
 86. Lethaby AE, Brown J, et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4), CD 001395.
 87. Song WO, Chun OK, Wuang I, Shin HS, et al. Soy isoflavones as safe functional ingredients. *J Med Food* 2007; 10(4): 571-80. Review.
 88. Yen LL, Duming A, Dowseth M, et al. Imperfections of gen-environment interaction in studies of gen variants in breast cancer: An example of dietary isoflavones and the D356N polymorphism in the Sex Hormone Binding Globulin Gen. *Cancer Res* 2006; 66: 8980-3.
 89. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effects of raloxifeno on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.
 90. Martino S, Cauley JA, Barret-Connor E, et al. CORE Investigator. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotics women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751-1761.
 91. Vogel V, Costantino J, Wickerham L. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.
 92. Fisher B, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer. Report of the National Surgery Adjuvant Breast and Bowel Project. P-I Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371.
 93. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451.
 94. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1998; 339: 1609.
 95. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
 96. Eden J. The need for tissue selective menopausal agents. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(S1): 22-27.

PÁGINA PARA PUBLICIDAD