Actualización de recomendaciones clínicas sobre la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica de la EMAS. Artículo de consenso*

Recibido para publicación: octubre 10 de 2010. Revisado y aceptado: octubre 20 de 2010.

A. GOMPELA, S. ROZENBERGB, D.H. BARLOWC

La terapia hormonal es aun el tratamiento más comúnmente usado para aliviar los síntomas menopáusicos y la consecuencia de la deficiencia de estrógenos. El proceso de decisión es complejo y los beneficios se necesita se balanceen con los riesgos. No todos los beneficios y riesgos reportados no han sido bien difundidos por los medios a través de los años recientes, es por lo tanto importante actualizar el conocimiento científico actual. Esta es una actualización de la última posición de la EMAS con relación al uso de Terapia de Reemplazo Hormonal.

Visión global

La mayoría de las mujeres postmenopáusicas quienes han sido tratadas con terapia de reemplazo hormonal (TRH) usan una terapia combinada de estrógenos-progestágenos pero las mujeres con histerectomía usan generalmente tratamiento de estrógenos solos.

El uso de TRH alivia los síntomas menopáusicos y las consecuencias de deficiencia de estrógenos después de la menopausia lo cual ha sido establecido desde hace tiempo como una buena opción efectiva para las mujeres. El proceso de decisión es complejo y los beneficios necesitan se sopesados versus los riesgos y ser bien explicados a las mujeres.

Durante varios de los últimos años varias publicaciones importantes de estudios randomizados y algunos observacionales han sido publicados acerca de los beneficios y riesgos de la TRH en mujeres postmenopáusicas, necesitándose una actualización de las recomendaciones anteriores de la EMAS[1-3]. Este estamento baja y actualiza el conocimiento de este complejo cuerpo de evidencia y hace un a posición clara de la EMAS a la luz de la evidencias. Los datos de estudios randomizados y controlados sobre TRH basados predominantemente en el uso de estrógenos equinos conjugados –EEC– solos y ECC más medroxiprogesterona–AMP–.

Los estudios observacionales involucran un rango mas amplio de fórmulas de TRH.

Actualización de la posición de EMAS

En vista de la información reciente disponible, la EMAS concluye:

- La principal indicación para el uso de TRH en mujeres postmenopáusicas sigue siendo el alivio de síntomas menopáusicos.
- El tratamiento disminuye significativamente la perdida ósea y el riesgo de fracturas osteoporóticas.
- En mujeres de 50-59 años se abre "una ventana de oportunidad que es altamente pausible".
- El riesgo de cáncer de mama aumenta de acuerdo a la duración del tratamiento y es mayor con terapia de estrógenos-progestáenos que con estrógenos solos. Sin embargo en pacientes seleccionados con bajos factores de riesgo de base puede disminuir el riesgo de cáncer de mama como lo sugieren datos de estudios randomizados y observacionales. Uno de los beneficios

* The EMAS board members. Maturitas journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas

indirectos de mujeres tratadas con TRH es que tienen más acceso a los tamizajes. La disminución de la mortalidad observada en estudios observacionales de mujeres tratadas con TRH sugieren que más tumores diferenciados con menos perfiles de agresividad son promovidos por el tratamiento y son diagnosticados en estadios menores. El conocimiento de aumento de riesgo en cánceres lobulares también indican una investigación clínica de esos pacientes puesto que los tumores lobulares están bajo el diagnóstico mamográfico.

- Además no es claro como los tratamientos previos pueden influir en varios riesgos. Se ha publicado en el WHI en el 2006 pero no en el estudio de estrógenos solos donde como se reporto en la ultima publicación casi el 60% de las mujeres fueron tratadas previamente. Es importante incluir en la evaluación del balance entre riesgos y beneficios de la TRH del aumento de la calidad de vida y los síntomas climatéricos. Se puede especular en vista de la reevaluación de los efectos de la TRH en los estudios del WHI, que prescribiendo TRH a mujeres sintomáticas usando hormonas y rutas de administración más naturales pueden mejorar aun más los efectos.
- EMAS recomienda fuertemente evaluar individualmente los riesgos antes de la prescripción de TRH. Consejería acerca del estilo de vida se recomienda fuertemente, desde el ejercicio, perdida de peso y baja ingesta de alcohol que pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama. Esto podría mejorar la tolerancia a la TRH cuando se da después de una evaluación clínica individualizada, los beneficios van a sobrepasar cualquier riesgo potencial respetando las contraindicaciones. Además se recomienda realizar un examen clínico anual de las mueres especialmente después de los 50 años de edad aun sin útero, estén o no bajo TRH puesto que aumenta el riesgo de cáncer y otras enfermedades. Al momento de la consulta es buen tiempo de monitorizar los riesgos cardiovasculares, calidad de vida, y la seguridad de la indicación de TRH. Esto puede ayudar a disminuir la incidencia de algunas enfermedades y ofrece la oportunidad para recomendaciones educativas y de estilo de vida, las cuales pueden contribuir a mejor prevención de enfermedades graves.
- Tibolona es un tratamiento efectivo para prevención y tratamiento de fracturas osteoporóticas pero aumenta el riesgo de ACV en mujeres mayores. Su uso se limita a las mismas contraindicaciones en mujeres con factores de riesgo cardiovascular similar a las otras TRH orales.

1. Un examen de la evidencia actualizada

1.1. TRH y enfermedad cardiovascular

La hipótesis que el uso de TRH estaba asociado con reducido riesgo de enfermedad cardiaca coronaria a largo plazo, los cuales estaban basados en el estudio de evidencia patofisiológica y epidemiológica, no fue confirmada por los resultados finales de los estudios randomizados y controlados del Women´s Health Initiative-WHI. Sin embargo, el debate ha continuado sobre si el uso de TRH en la primera década de menopausia puede estar asociada con un balance cardiovascular benéfico.

1.1.1. Nueva evidencia en el balance cardiovascular

Varias publicaciones están apoyando la teoría de "la ventana de oportunidad de la TRH para disminuir el riesgo de ECV".

- En un subanálisis del WHI usando estrógenos solos vs. placebo (estudio de estrógenos solos del WHI), se mostró en 1.064 mujeres entre 50-59 años de edad, que la progresión de las placas coronarias calcificadas medidas como en promedio del puntaje de calcio de las arterias coronarias usando la tomografía fue menos severo en las mujeres que recibían terapia estrógenos vs. placebo[4].
- Además, esta hipótesis es sostenida por otros subanálisis del WHI, mostrando que cuando la TRH se iniciaba cerca después de la menopausia, tendía a existir una

disminución del riesgo de ECV, comparado con un aumento del riesgo cuando la TRH era administrada tarde después del inicio de la menopausia[5]. Puesto que en los dos estudios del WHI la edad de las mujeres era por encima de 60 años y también con menopausia de más de 10 años, un efecto benéfico de la TRH se puede haber perdido dentro del pequeño grupo de mujeres postmenopáusicas más jóvenes debido al bajo poder estadístico.

- Este reanálisis consideró a 27.374 mujeres agregando los grupos de estrógenos solos (solo EEC) y el estudio combinado de estrógenos progestágenos (EEC + AMP). Los objetivos primarios fueron ECV y ACV y los otros objetivos fueron mortalidad e índice global, incluyendo efectos negativos (cáncer de mama, cáncer endometrial y tromboembolismo) y benéficos (fracturas osteoporóticas y cáncer colorectal). Los modelos usados fueron diferentes de las publicaciones previas en que la edad y el tiempo de menopausia fueron categorizados en lugar de variables tratadas como continuas. El resultado principal es que la mortalidad fue significativamente menor entre mujeres entre 50-59 años de edad RR, 0.70; IC 85% 0,51-0.96– usando TRH comparado con placebo y que el índice global no se aumento en la población de la misma edad: 0.96; IC 05%, 0.81-1.14.
- En población total, las muertes por Enfermedad Coronaria (CHD) no se alteró significativamente mezclando ambos estudios, RR 1.07-IC 95% 0.92-1.23, independiente del análisis del grupo de EEC, RR, 0.95- IC 95% 0.78-1.16- ni con EEC+AMP, RR, 1.23- IC 95%, 0.99-1.53.
- El aumento en el índice global y la ECV fue solo significantemente aumentada en mujeres por encima de los 70 años o quienes tenían 20 años de menopausia. El factor "años desde la menopausia" fue más sensible que la edad considerando los efectos de TRH sobre la ECV.
- Sin embargo se observó un aumento del riesgo de ACV, RR, 1.33, IC 95% 1.12-1.56-, no importa si los datos se analizaban como datos mezclados o como grupos separados usando EEC o EEC+AMP.
- Esta publicación también reporta información interesante acerca de la diferencia en las características basales entre los dos estudios. Las mujeres que usaban EEC tenían un perfil cardiovascular más adverso que las mujeres bajo EEC+AMP. El uso previo de TRH fue mayor en el grupo de EEC que en el placebo, 61% de mujeres con ooforectomía bilateral, 41% en mujeres sin bilateral ooforectomía, que el estudio de EEC+AMP (26%). Estas diferencias sugiere fuertemente que la comparación de los resultados entre los dos estudios no es exacta debido a las características basales diferentes de los pacientes.
- Una nueva publicación de los estudios observacionales de las "enfermeras" reevalúo el uso de TRH en relación con el riesgo de ACV y el tiempo de inicio de la TRH, su demora desde la menopausia y la dosis de EEC usada[6].
- Estos autores observaron un aumento significante y equivalente del riesgo de ACV cuando usan EEC o EEC+AMP, respectivamente en RR, 1.39; IC 95% 1.18-1.83- y RR 1.2, IC 95%, 1.04-1.56-. No hubo diferencia en el riesgo si el tratamiento se iniciaba pronto desde la menopausia o más de 10 años después y de nuevo fue similar en usuarias de EEC o EEC+AMP. En las mujeres con menos de 55 años de edad y/o tomando TRH por menos de 5 años, no se observo aumento del riesgo. Sin embargo, la fracción atribuible de ACV fue aumentando con la edad debido al aumento de los riesgos basales con la edad: 0.9 casos por 10.000 personas-año ocurrió en mujeres de 50 años de edad, 1.5 en mujeres entre 50-54 años, 2.2 en mujeres de 55-59 años, 2.8 en mujeres entre 60-64 años y 7.2 en aquellas mujeres mayores de 64 años de edad. Considerando solo las usuarias, sin embargo, la fracción atribuible fue un poco más alta, es decir por un año de tratamiento un extra de 2.2 casos/

10.000 personas año ocurrió en mujeres de 50-54 años de edad y 10.2 en mujeres por encima de 65 años de edad. Se observó una posible dosis efecto; no se observó aumento del riesgo en mujeres quienes usaron 0,3 mg de EEC, pero el número de usuarios fue limitado.

Comentario. Este reanálisis del WHI mezclando los datos de ambos estudios mostró beneficios en términos de mortalidad en mujeres con TRH entre los 50-59 años y no mostró aumento del índice global antes de los 70 años. Este aumento en el índice global de riesgo después de los 70 años es debido esencialmente al aumento de ECV y en menor grado a trombo embolismo.

Finalmente el estudio "Estrogen Replacement and Atherosclerosis" nos da evidencia que es consistente con la posibilidad de las hipótesis "la ventana de oportunidad". Este es un estudio randomizado –Gompela et al/ Maturitas 61(2008) 227-232– relacionando 309 mujeres postmenopáusicas con ateroesclerosis coronaria establecida, promedio de edad, 65.8 ± 6 años, en quienes se midió el flujo mediado por vaso dilatación dependiente del endotelio (FMD) usando ultrasonido de dos dimensiones. Este estudio mostró que después de un promedio de 3.2 años de tratamiento con estrógenos sin oposición o estrógenos más progestinas vs. placebo, no se observó mejoría de la vasodilatación endotelial en mujeres más viejas con enfermedad cardiaca coronaria establecida, mientras los estrógenos mostraron aumento de FMD en mujeres jóvenes sanas en el pasado[7].

Los efectos de la TRH en ACV, sin embargo, permanece constantemente elevado a través de los diferentes estudios en términos de riesgo relativo-RR. Sin embargo el riesgo absoluto permanece bajo en mujeres postmenopáusicas jóvenes. Estos datos sugieren que más bajas dosis de estrógenos podrían ofrecer una alternativa segura mejor que las dosis convencionales. Es también muy probable que el tratamiento modifique la coagulación en poco grado o la presión sanguínea puede disminuir.

1.1.2. Cáncer de ovario

Una reciente publicación del estudio observacional One Million Womens (MWS) reportó un aumento del riesgo de cáncer de ovario entre usuarias de TRH[8]. Durante el estudio, 2.273 cánceres de ovario incidentes y 1.591 muertes de cánceres malignos fueron recopilados.

Las usuarias corrientes fueron significantes y más propensas a desarrollarlo –RR, 1.20; IC 95%, 1-09-1.38–. El riesgo aumenta con la duración del uso de TRH, pero el uso pasado no se asocio con un aumento del riesgo. El riesgo también vario de acuerdo al tipo histológico del cáncer, incrementando significativamente para el tipo seroso –RR, 1.53; IC 95% 1.31-1.79–, pero no para los tumores mucinos, endometroide o de células claras –RR, 0.72; IC 95%, 0.52-1.00; RR, 1.05; IC 95% 0.77-1.43; RR 0.77; IC 95%, 0.48-1.23–. Después de 5 años, la incidencia estandarizada de cáncer de ovario en usuarias corriente y nunca usuarias de TRH fue 2,6; IC 95% 2.4-2.9 y 2.2; IC 95% 2.1-2.3 por 1000, y las tasas de mortalidad fueron de 1,6; IC 95% 1.4-1.8 y 1.3; IC 95% 1.2-1.4 por 1000. Esto podría contar para un caso adicional de cáncer de ovario en 12.500 mujeres por año una muerte adicional en 16.000 mujeres por año. La terapia de estrógenos solos y estrógenos-progestinas lleva niveles similares de riesgo a 1.34 y 1.14, respectivamente.

De forma similar los varios regímenes estudiados no mostraron diferencias. Este riesgo se incrementó en mujeres quienes habían tenido histerectomía, comparadas con mujeres con útero intacto –RR 1.47; IC 95%, 1.18-1.83- vs. 1.12; IC 95%, 1.00-1.25, p= 0.03–. Esta diferencia fue atribuida a una mayor duración del tratamiento en mujeres histerectomizadas que en la no histerectomizadas quienes usaron una combinación estrógenos progesterona (9.3 vs. 6.9 años) un meta-análisis de este estudio lo junto con 8 estudios más y dio un RR de 1,28; IC 95%, 1.20-1.36.

Comentario. El MWS es un estudio observacional, el cual estudio una cohorte de mujeres británicas que van a un tamizaje mamográfico. El uso de TRH fue reportado por las mujeres en un cuestionario al momento de la mamografía. No hubo examen clínico y el diagnóstico de cáncer se reportó a través del registro de cáncer después de un intervalo de tiempo. Por ejemplo el diagnóstico para cáncer de ovario se reportó

después de un promedio de 2,4 años más tarde que el dato del reporte de uso de TRH. En este estudio, el riesgo de aumento cesa cuando cesa la terapia hormonal. Esto es sorprendente, puesto que si el tratamiento actúa como un promotor y aumenta la tumorogénesis, es factible que este efecto vaya a persistir por varios años después del cese del tratamiento, correspondiendo a la continuación de crecimiento del tumor que se ha iniciado.

En estudios observacionales es necesario intentar corregir para imbalances en posibles factores de confusión. En este reporte del MWS, los autores han tenido en cuenta factores tales como IMC, nivel socioeducativo, paridad, ingesta de alcohol y uso de AO en el artículo y correspondencia subsecuente[10]. Pero el potencial para sesgos sistémicos permanece, puesto que, es difícil ajustar para todos los factores de confusión confiado en un cuestionario como fuente principal de información clónica. Por lo tanto no se puede excluir que, en estudios observacionales, un aumento de riesgo observado es al menos parcialmente debido a un sesgo entre la población tratada y no tratada. En particular, la tasa de exámenes clínicos y referencias a proveedores de salud no se ha reportado una fuerte influencia en la tasa de carcinoma de ovario[9]. Esto podría explicar porque las mujeres sin útero, que son presumiblemente menos examinadas, puedan tener un aumento del riesgo. Alternativamente, estas mujeres se prescribieron más a menudo con estrógenos solos lo cual puede llevar a un moderado aumento del riesgo comparado con estrógenos progestágenos.

El estudio Nurses Health (de las enfermeras) también reporto un leve aumento del riesgo de cáncer de ovario en usuarias corrientes y en usuaria anteriores quienes usaros TRH por más de 5 años –RR, 1.41; IC 95% 1.07-1.86- y RR 1.52; IC 95%, 1.01-2.27– respectivamente[10]. El uso de estrógenos sin oposición se asoció con un aumento significante en el riesgo de cáncer ovario epitelial –p para tendencia <0.001–; RR, para 5 años incremento de uso: 1.25; IC 95% 1.12-1.38. Mientras el uso de EP, para incremento en 5 años de uso –RR, 1.04; IC 95% 0.8-1.32– no fue significantemente asociado con un aumento de riesgo de cáncer de ovario. Donde el riesgo aumentaba el tipo histológico involucrado fue cáncer ovárico endometriosico, posiblemente con una mayor sensibilidad a los estrógenos.

En general el papel de la hormonas en la fisiopatología del cáncer de ovario permanece oscura. Los efectos benéficos de los AO son usualmente atribuidos a la inhibición de ovulación pero los efectos de la hormona por ser antes y después de la menopausia permanece oscura[11,12]. Alternativamente, un papel diferencial de los estrógenos y Ep combinados puede ser explicado por el efecto de la progesterona sobre las células epiteliales ováricas y los cultivos de célula ováricas[13]. Ambos estudios observacionales sobre TRH reportan algún aumento en cáncer de ovario en mujeres que reciben TRH con estrógenos solos pero no aumento del riesgo con el uso de TRH combinada EP. El meta-análisis realizado al final de la publicación del MWS es fuertemente influenciado por el peso del MWS mismo y esto se refleja predominantemente sus resultados. Finalmente la causalidad entre TRH y cáncer de ovario no ha sido firmemente demostrada por estas observaciones.

1.1.3. Cáncer de mama

- La disminución de la incidencia de cáncer de mama y TRH. La relación entre TRH y cáncer de mama ha sido estudiada en un grupo de estudios.
- Varias publicaciones han reportado por primera vez una disminución de la incidencia de cáncer de mama lo cual parece coincidir con la caída de los niveles de uso de TRH, por ejemplo en los USA después de la publicación del WHI en el 2002.
- Ravdin y col.[14] reportaron un 6.7% de caída en la incidencia de cáncer de mama usando el Nacional Cancer´s Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Estos registros abarcan el 13% de los cánceres de mama ocurridos en los USA. La disminución interesa a las mujeres de 50 años o más de edad. Entre 2001 y 2004, un 11.8% de disminución de la incidencia de cáncer de mama se observo en mujeres entre 50-69 años de edad.

La disminución afecta solo a tumores con RE positiva. Los autores establecen que la disminución es paralela con la disminución del uso de TRH.

- Otro reporte fue publicado usando la cohorte Kaiser Permanente[15]. Esto incluye 7.386 casos de cáncer de mama diagnosticados entre 1980 y 2006. Estos autores también observaron una disminución el diagnostico de cáncer de mama. Sin embargo, la disminución interesa a todos los grupos de edad (mujeres pre y postmenopáusicas) y la mayoría comenzando alrededor de 1998-1999. En las últimas series, un importante disminución del 10% se observó en caso RE negativos. Similarmente, Jemal y col. usando los datos del SEER y Li y Daling usando los datos de 13 registros de cáncer que participaron en el SEER, reportaron una disminución (3-4%) en la incidencia de cáncer de mama que se podía detectar tan temprano como 1999[16,17]. En el área de la bahía de San Francisco se registró una disminución del 3.6% por año –IC 95%, 1.6-5.6– en 1999-2004. Hubo una reducción adicional después del 2002. Estos autores sugirieron que ambos tamizajes y la reducción de uso de TRH, influenciaron la disminución de la incidencia de cáncer de mama observaba. Es notable que la incidencia de cáncer de mama permanece casi estable en los paises europeos donde el tamizaje es estable desde hace varios años.

Comentario. Debemos ser cautos en sacar conclusiones y sugerir una relación causal entre la disminución de la incidencia de cáncer de mama y la reducción del uso de TRH.

Primero que todo, el número de casos de cáncer de mama en estos estudios referidos al número de casos diagnosticados a través de programas de tamizaje y seguimiento individualmente, que es una estimación de la incidencia pero no necesariamente la incidencia real.

Segundo, aun en la publicación de Raydin, la disminución de la incidencia de cáncer de mama comienza antes de la publicación del WHI. Además en algunas publicaciones, la disminución interesa a mujeres de más de 70 años. Esta última población no es la que usualmente usa TRH. Esto sugiere que hay una disminución en la incidencia de cáncer de mama debido a varios componentes: modificación en las políticas de tamizaje y adherencia en factores de riesgo de cáncer de mama.

Papel del tamizaje

- Disminución de la adherencia al tamizaje. Una disminución del 3.2% en la adherencia al tamizaje reportado en mujeres para el año 2003 por Radvin y col.[14], y Glass y col.[15] reportaron una disminución de 4-5% durante el periodo 2001-2004 en la cohorte Kaiser Permanente correspondiente a la disminución de la incidencia de cáncer de mama en el mismo periodo.
- Aumento en Ca in situ vs carcinoma invasivo.

Otra posibilidad es la modificación del número de cáncer de mama invasivo como resultado del tamizaje durante el año previo. Hay un aumento inicial en el diagnostico de carcinoma en el diagnostico de carcinoma invasivo y carcinoma in situ y después de cierto tiempo, el tamizaje es "saturado" por los cánceres de mama ya diagnosticados y tratados y la "incidencia" parece disminuir como se reporta en varias publicaciones en los USA[15-17]. La observación de que esas disminuciones fueron más pronunciadas para enfermedad localizada y tumores de tamaño pequeño apoyan las hipótesis mas recientes[17].

Primer tamizaje

Un estudio de Italia ejemplifica el efecto del primer tamizaje sobre la fluctuación del diagnostico de cáncer de mama[18]. La población de Turín es cubierta por un registro que opera desde 1985, y desde 1992 por un programa de tamizaje de mamografía organizado centralmente en mujeres entre 50-69 años. En esta población hubo una caída en el diagnostico de cáncer de mama en 2003. La disminución fue más pronunciada durante el periodo 1999-2001 y se restringió a grupos de pacientes más viejos. Sin embargo, cuando los casos detectados en el primer tamizaje se excluyeron ambos, el aumento

de la tendencia en el tiempo (debido al aumento en el diagnostico inicial) y la disminución subsecuente en la incidencia de cáncer de mama casi desaparece completamente.

En Europa, la disminución no se observa en toda parte pero el tamizaje también es variable.

- No se observó disminución significante en las tasas de cáncer de mama en varios de otros países europeos donde el programa de tamizaje es estable (Reino Unido, Suecia, NDL)[19,20]. En Escocia, el tamizaje fue estable desde el final de los 80 y el uso de TRH muy importante (30% de la población) mientras en NDL, el uso de TRH fue menos del 10%.
- En Canadá, la disminución interesa solo a mujeres mayores de 70 años y no se vio en mujeres jóvenes[21].
- En Noruega dos trabajos reportaron conclusiones diferentes[22-23]. Uno miró al 40% de la población de todas las edades y no registró ninguna variación[22] mientras el otro miró a mujeres entre 50-69 años y reportó un aumento después del programa de seguimiento y un a reciente mas pequeña disminución[23].
- En Francia, una reciente publicación ha mostrado una disminución de la incidencia de cáncer de mama, comenzando en el 2004, siguiendo de un aumento entre el 2000 y 2004[24]. En este país el tamizaje organizado fue generalizado solamente en el 2000, sumado al tamizaje voluntario espontáneo previo. El exceso en el número de diagnostico de casos de cáncer de mama pareció muy relacionado al efecto del primer tamizaje como en Italia y es muy difícil de atribuir la pequeña caída en la incidencia solo a la disminución del uso de TRH en Francia.

La edad de las mujeres con nuevo diagnostico de cáncer de mama va a ayudar a interpretar estos datos y determinar una posible causalidad del uso de TRH.

Debido al tamizaje de mamografía y que las tasas de cáncer de mama varían grandemente entre regiones en los EUA y en Europa, permanece difícil determinar que parte de la incidencia de cáncer de mama disminuye que se pueda atribuir a la disminución de el uso de TRH.

- Nuevas publicaciones del WHI: el riesgo de cáncer 3 años después de la finalización del estudio.
- Además, una reciente publicación del WHI[25] ha mostrado que, después de un promedio de 2.4 años, después del final del estudio de TRH combinado, el aumento del riesgo de cáncer de mama no se modificó, sugiriendo un efecto promotor de la TRH en cáncer de mama. Aunque, es posible que en el futuro una caída en la incidencia de cáncer de mama, siguiendo la importante caída en uso de TRH podría ser observado, aunque no es posible determinar su amplitud.
- El tiempo desde la menopausia y riesgo cáncer de mama en el WHI.

Dos publicaciones del WHI reanalizaron los datos del WHI en relación con el riesgo de cáncer de mama[26,27]. Los objetivos de esos reanálisis fueron estudiar porque los RR de cáncer observados en los estudios de TRH combinada y el EEC solo, fueron menores que en los estudios observacionales del WHI.

Uniendo los datos del TRH combinada del WHI con un subgrupo de paciente recibiendo TRH combinada en el estudio WHI observacional, los RR de cáncer de mama observados fue 1.64; IC 95% 1.0-2.68- en un periodo de 5 años y 2.19; IC 95% 1.56-3.08- en un período de 10 años de uso cuando la TRH fue iniciada cerca después de la menopausia, es decir un exceso de 28 casos de cáncer de mama invasivo /10.000 personas año por los primeros 5 años de uso y 611 casos en 10 años de uso de TRH. Este nivel de riesgo es similar al que había sido observado en la mayoría de los estudios observacionales. Los resultados de este estudio sugieren, sin embargo, que cuando la TRH fue iniciada después de una demora de al menos 5 años después de la menopausia, no se observo incremento del riesgo de cáncer de mama.

En el grupo de mujeres usando estrógenos solos, un análisis similar mostró una tasa anual de cáncer de mama ajustada por edad muy diferente entre el estudio randomizado y la

cohorte observacional, con una tasa más baja en ensayo clínico entre mujeres usando EEC-0.22% vs. 0.37% en el grupo placebo, en mujeres sin tratamiento anterior del inicio del estudio y no disminución de la población observacional –0.43% vs 0.39%–. No hubo indicación de cualquier efecto protector del tratamiento con EEC excepto en mujeres sin uso previo de tratamiento y comenzando TRH hasta los 5 años de postmenopausia.

La distribución del espacio de tiempo desde la menopausia para el inicio de la TRH fue muy diferente en el estudio observacional donde la vasta mayoría lo comenzaron pronto después de la menopausia en contraste con el estudio clínico.

Comentario. Estas publicaciones sugieren que el más bajo riesgo de cáncer de mama observado en los dos estudios randomizados del WHI podría ser debido a que las mujeres eran mayores que en los estudios observacionales, lo cual corresponde mucho mas a la vida real donde la terapia es usada predominantemente por mujeres postmenopáusicas jóvenes. Estos estudios sugieren un más bajo riesgo en cáncer de mama en mujeres más viejas usando TRH a una distancia de la menopausia. Sin embargo cuando miramos los números crudos de casos de cáncer de mama parecen muy pocos para dar suficiente poder y por lo tanto una conclusión convincente. Indudablemente la mayoría de los casos en mujeres entre 50-59 años de edad vienen de los estudios observacionales donde los factores de confusión no fueron controlados como en los estudios randomizados y especialmente como se muestra en La publicación concerniente a la TRH combinada, el efecto del tamizaje de la mamografía es importante, mayor en la mujeres tratadas que en las no tratadas y puede modificar la incidencia observada para cáncer de mama.

Tipos histológicos de cáncer de mama

Dos recientes reportes también confirmaron acerca de 10 estudios previos que muestran que un efecto predominantemente promotor de la TRH combinada sobre cáncer lobulares o lobulares mixtos más que en cánceres dúctales[28,29]. Además en el estudio de cohorte francés, no se observó aumento de riesgo con estradiol combinado con progesterona confirmando las publicaciones previas de este grupo[30]. En este estudio, los efectos de las progestinas sintéticas combinadas con estrógenos se observaron solo en tumores con RE.

Mortalidad y uso de TRH

Un estudio poblacional de casos y controles basados en 12.269 casos en USA de cáncer de mama se estableció para analizar los factores de riesgo para cáncer de mama[31]. Durante un promedio de seguimiento de 10.3 años, un total de 3.953 muertes incluyendo 1.690 muertes por cáncer de mama fueron registradas. La mortalidad por cáncer de mama fue significantemente menor en mujeres quienes usaron TRH combinada que en la no usuarias: RR, 0.73; IC 95% 0.59-0.91-. Este descenso se limitó a usuarias actuales. En usuarias de estrógenos solos no se observo disminución. El mayor beneficio de la disminución de mortalidad se observo en usuarias a largo plazo de TRH combinada –RR: 0.60; IC 95% 0,43-0.84–. El riesgo más bajo se limito a cánceres diagnosticados en un estado regional. La muerte por todas las causas fueron significantemente menores en ambos: usuarias de TRH actuales y usuarias anteriores –RR, 0.75; IC 95% 0.68-0.83 y 0.87; IC 95%, 0,78-0.96–. La mortalidad por todas las causas fue significantemente menor en las mujeres tratadas con TRH combinada que en las tratadas con EEC solos ($p< 0.0001$). La TRH no se asoció con enfermedad cerebrovascular o muertes por otros cánceres.

Ambos tratamientos se asociaron con menos muertes de enfermedad cardiovascular –RR: 0.62; IC 95%, 0.48-0.80– para EEC solos y RR –0.27; IC 95% 0.12-0.57– para TRH combinada.

Comentario. Estos datos de mortalidad son estimulantes para el uso de TRH en la "vida real". Ellos indudablemente corresponden a una cohorte observacional donde las mujeres con más bajo riesgo han sido seleccionadas para el tratamiento. Además, un aumento en el tamizaje por mamografía es mayor en las mujeres en tratamiento. En este estudio solo el 10% de usuarias de TRH nunca han sido tamizadas comparadas con 30% de nunca usuarias. Pero esto es lo que exactamente esta ocurriendo en la practica clínica donde los clínicos se suponen

seleccionan indicaciones de acuerdo al tratamiento y al diseño individual para cada paciente. Por lo tanto es indispensable absolutamente ver que mujer recibió el tratamiento y específicamente si recibió terapia combinada.

Tibolona

Un estudio randomizado, el "estudio LIFT" se publicó recientemente sobre los efectos de la tibolona en fracturas osteoporóticas[32]. Este estudio también miró el riesgo de ACV, ECV, cáncer de mama, y cáncer de colon. 4.935 mujeres entre 60 y 85 años con un "T escore" bajo y no más de una fractura vertebral, fueron reclutadas y seguidas por 3 años. Una disminución significante en el riesgo de fractura fue observada –RR 0.55; IC 95% 0.41-0.74–, y fracturas no vertebrales –RR 0.74; IC 95% 0.58-0.93–. Una disminución del riesgo de cáncer de mama invasivo, RR 0.32; IC 95% 0.13-0.80 y cáncer de colon –RR 0,31; IC 95% 0.10-0.96– también fue observada.

Sin embargo en el grupo de tibolona había un aumento del riesgo de ACV –RR 2.19; IC 95% 1.14-4.23–. No hubo diferencias en el RR de ECV y trombosis venosa. Cuatro cánceres de endometrio se diagnosticaron en el grupo de tibolona y ninguno en el grupo placebo. El grosor endometrial se ha aumentado en 533 mujeres bajo tratamiento de tibolona y 168 bajo placebo en algún momento del estudio. Sangrado vaginal se presento en 9.8% de las mujeres con tibolona y 2.5% bajo placebo. Se practicaron biopsias endometriales en 499 mujeres en tibolona y 136 mujeres en placebo. Dos casos de hiperplasia se observaron en el grupo de tratamiento y uno en el de placebo.

Comentario. El resultado más sorprendente de este estudio es la disminución del riesgo de cáncer de mama. La población estudiada es bastante vieja y con un bajo riesgo de cáncer de mama, en una reciente publicación del WHI, se reportó que un bajo T escore es predictivo de un bajo riesgo de cáncer de mama[33]. El riesgo basal de la población del LIFT fue en el grupo placebo 2.8/1000 personas-año lo cual es mucho más bajo que en el del WHI (alrededor de 4). Veinte por ciento de la población había tenido un tratamiento previo para la menopausia, de tipo desconocido. Los resultados sin embargo se basaron en un seguimiento de 3 años lo cual es probablemente muy corto para ver un aumento en el riesgo de cáncer de mama y sobre un número pequeño de eventos: 6 cánceres de mama en el grupo tratado y 19 en el grupo placebo. Es difícil extrapolar este resultado positivo para un tratamiento más largo y una población diferente. Similarmente, el número de eventos venosos (5 vs. 9) y de cánceres de colon (4 vs. 13) no constituyen unos datos robustos.

Referencias

1. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005;51:8-14.
2. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. Updating the EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study. *Maturitas* 2006; 55:1-4.
3. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skuoby SO. The EMAS 2006/2007 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;56:227-229.
4. Manson JE, AllisonMA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *The New England Journal of medicine* 2007;356:2591-602.
5. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
6. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Archives of Internal Medicine* 2008;168:861-866.
7. Yeboah J, Reboussin DM, Waters D, Kowalchuk G, Herrington DM. Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flow-mediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. *American Heart Journal* 2007;153: 439-444.

8. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369:1703-1710.

9. Abenhaim HA, Titus-Ernstoff L, Cramer DW. Ovarian cancer risk in relation to medical visits, pelvic examinations and type of health care provider. *Canadian Medical Association Journal* 2007;176:941-947.

10. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *British Journal of Cancer* 2007;96:151-156.

11. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94:32-38.

12. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, et al. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstetrics and Gynecology* 2007;109:597-607.

13. Syed V, Ho SM. Progesterone-induced apoptosis in immortalized normal and malignant human ovarian surface epithelial cells involves enhanced expression of Fasl. *Oncogene* 2003;22:6883-6890. 232 *A. Gompel et al. / Maturitas* 61(2008)227-232.

14. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:1670-1674.

15. Glass AG, Lacey Jr JV, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:1152-1161.

16. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Research* 2007;9:R28.

17. Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity 1995 to 2004. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2007;16:2773-2780.

18. Ponti A, Rosso S, Zanetti R, et al. Re: Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:1817-1818 [author reply 1819].

19. Soerjomataram I, Coebergh JW, Louwman MW, Visser O, van Leeuwen FE. Does the decrease in hormone replacement therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands? *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:5038-5039 [author reply 5039-5040].

20. Vaidya JS. Re: Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screeningmammography population. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100:598-599 [author reply 599].

21. Kliewer EV, Demers AA, Nugent ZJ. A decline in breast-cancer incidence. *The New England Journal of Medicine* 2007;357:509-510 [author reply 513].

22. Zahl PH, Maehlen J. A decline in breast-cancer incidence. *New England Journal of Medicine* 2007;357:510-511 [author reply 513].

23. Kumle M. Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. *Lancet* 2008;372:608-610.

24. Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend. *Bulletin du cancer* 2008;95:11-115.

25. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-1045.

26. Prentice RL, Chlebowski RT, StefanickML, et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *American Journal of Epidemiology* 2008;167:1207-1216.

27. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in theWomen's Health Initiative clinical trial and observational study. *American Journal of Epidemiology* 2008;167:1407-1415.

28. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008;17:43-50.

29. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies

and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:1260-1268.

30. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 107:103-111.

31. Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A, et al. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008; 17:864-871.

32. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:697-708.

33. Chen Z, Arendell L, Aickin M, et al. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative. *Cáncer* 2008;113:907-915.