curettage. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 489-492.

9. Choo YC, Mark KC, Hsu, Wong MB, Ma HK: postmenopausal uterine bleeding of non-organic cause. Obstet Gynecol 1985; 66: 225.

10. Lin MC, Gpsink BB, Wolf SI et al: Endometrial trickness after menopause: effect of hormone replacement. Radiology 1991; 180: 427-432.

11. Parson AK: Detection and surveillance of endometrial hyperlasia/carcinoma. En Lobo R.A. (Editor): Treatment of the menopausal woman. Raven Press New York, 1994; 385-395.

12. Menopause and postmenopausal Hormone Therapy. En: Speroff L, Glass H, Kase NG: Clinical Gynecological Endocrinology and infertility. Fifth Edition. Williams and Wilkins, Baltimore, 1994; 583-649.

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y CÁNCER DE ENDOMETRIO

Gilberto Martínez Morales

Médico Ginecólogo - Oncólogo, Universidad Nacional

Jefe de Ginecología. Instituto Nacional de Cancerología

Los estrógenos son hoy en día el medicamento número uno en ventas en América. En el organismo se encuentran receptores de estrógenos en alrededor de 300 diferentes tejidos pasando desde el cerebro hasta el hueso lo cual significa que todos estos tejidos pueden responder a esta sustancia. De acuerdo con la expectativa de vida actual en las mujeres colombianas, que está calculada en 70 años, alrededor de la tercera parte transcurre en la menopausia, circunstancia que explica justificadamente el interés que en materia de investigación en este campo se ha generado universalmente desde la introducción de la hormonoterapia de reemplazo.

El 75% de los casos de Ca de endometrio ocurren después de los 50 años y el 73% al 92% se encuentran en estadios I y II según la clasificación FIGO 88. El grupo etáreo entre los 55 y los 65 años es el más afectado. En pacientes menores de 40 años sólo se encuentra un 5% y antes de los 50 años alrededor del 20%. Mientras que en USA el cáncer de endometrio es la primera causa de tumores del aparato genital femenino, en Colombia ocupa el tercer lugar después del cáncer del cuello uterino y del ovario,. Tanto en morbilidad como en mortalidad.

Muchos estudios han sugerido la inducción de carcinoma endometrial por el uso de estrógenos así como por los estados hiperestrogénicos endógenos. Otras investigaciones han permitido corroborar que los estados hipoestrogénicos actúan como protectores, como el estudio de cohorte de 18.000 mujeres con promedio de seguimiento de 6 años luego de fractura de cadera entre las cuales se encontraron 253 casos de carcinoma de seno de 300 esperados (RR 0.84) y 48 de carcinoma de endometrio de 55 esperados (RR 0.87), datos que se asociaron con menor riesgo1. Por otro lado, el estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) con 3 años de seguimiento en el último informe aleatorio, controlado con placebo, estrógeno más progesterona y estrógenos en 875 postmenopáusicas, reportó un 1% de riesgo de presentar hiperplasia adenomatosa o hiperplasia atípica del endometrio con la administración de placebo o estrógenos más progesterona y 34% para pacientes que recibieron estrógeno únicamente2. Ahora bien, según Gambrell el 96% de los casos de hiperplasia hormonoinducidos regresan con progesterona administrada por 3 a 6 meses.

Con el advenimiento de la terapia hormonal de reemplazo con base en estrógenos únicamente, el carcinoma endometrial alcanzó un RR de 2.8 y se eleva a 9.0 cuando se utilizaban por 10 años o más3.

Según Finkie el RR decrece de 5.0 cuando se han descontinuado los estrógenos en los últimos 24 meses, a 1.8 cuando han transcurrido entre 24 y 48 meses y se acerca a 1.0 después de los 48 meses4.

En el estudio publicado por The Endometrial Cancer Collaborative Group con 300 pacientes con cáncer de endometrio y 207 controles, las inyecciones de estrógeno usadas por el 5,9% y las crema utilizadas por el 5,1% no constituyeron un factor de riesgo significativo5.

Para contrarrestar el elevado número de tumores endometriales hormonoinducidos con un pico máximo en la década de los años setenta, se diseñaron protocolos de manejo adicionando acetato de medroxiprogesterona por un mínimo de 12 días, teniendo en cuenta el efecto antiproliferativo que ejerce sobre el endometrio, con lo cual se bajo el RR a 1.0, y en algunos estudios hasta 0.4, como lo revela el metaánalisis de Grady con 30 estudios6. El riesgo de cáncer endometrial permanece elevado por 5 y más años luego de descontinuar la terapia estrogénica sin oposición (RR 2,3) y la interrupción periódica por 5 ó 7 días no disminuyó el riesgo. El estudio también reveló que los estrógenos conjugados producían mayor riesgo que los sintéticos y no se encontraron diferencias entre las dosis de 0,625 y 1,2 mgrs. También se comprobó que las pacientes que presentan adenocarcinoma de endometrio, bajo terapia de reemplazo con estrógenos más progesterona, presentan enfermedad limitada al útero y usualmente son de bajo grado histológico, en cerca del 90% de los casos. Este hecho se asocia con excelente pronóstico.

En contraste con la acción antiproliferativa que la progesterona produce en el endometrio en la fase luteal, en el seno la mayor proliferación ocurre también durante esta fase lo cual ha surgido que la combinación de estrógeno más progesterona pudiera incrementar más el riesgo para cáncer de seno en relación con el estrógeno solo, teoría que se había planteado en un estudio danés con 62 casos de cáncer de seno el cual encontró un RR de 1.4 y ahora en el estudio de cohorte de Harvard con 11 casos para un RR de 1.41.

Estas observaciones dejan sin piso la utilización de la progesterona en las pacientes que necesiten THR y antecedentes de histerectomía, mientras que en las que conservan el útero, existe la tendencia a usar bajas dosis de progesterona.

Es bien conocido que los beneficios de la THR son mayores cuando se inicia precozmente, sin embargo, la reciente publicación de Colditz del Nurses' Health Study reporta un mayor riesgo para cáncer de seno para las pacientes con THR por más de 5 años de tratamiento y el grupo más afectado está entre los 60 y 65 años con un RR de 1.71 (95% de IC 1.34 - 2.18), datos que preocupan si se tiene en cuenta que aparte de la iniciación temprana, la THR deberá usarse idealmente durante el resto de la vida según el consenso general7.

El Tamoxifén se ha revelado como un medicamento de gratificantes resultados clínicos dada su doble condición de producir efectos estrogénicos y antiestrogénicos. Aunque se sabe que en las premenopáusicas se ha observado aumento de los niveles circulantes de estrógenos, condición que no se da en la postmenopáusicas, también se sabe que compite con los estrógenos circulantes por sus receptores. También se ha demostrado con la administración de Tamoxifén la inducción de receptores de progesterona en pacientes con tumores endometriales entre el 50 y el 84% lo cual sugirió la fórmula terapéutica combinando Tamoxifén más progestágenos. Adicional a ésta se han descrito respuestas al Tamoxifén hasta en un 20% en mujeres que antes no respondieron a progesterona para manejo de carcinomas endometriales. Así pues, este medicamento se constituye en una buena alternativa para pacientes necesitadas de terapia hormonal de reemplazo pero con antecedentes de carcinomas endometriales con alto riesgo de recidiva, sin tener en cuenta la gran ventaja de estar empleándose ampliamente en patología mamaria maligna en la cual se ha logrado reducir hasta en 35% de los casos el cáncer del seno contralateral.

Desde luego que el Tamoxifén está lejos de la estrogenoterapia en materia de beneficios en relación con protección cardiovascular y mejoría de la densidad ósea, pero es un buen recurso cuando la THR no está indicada Teniendo en cuenta los efectos protectores sobre el epitelio mamario, ya sena sugerido protocolos con Tamoxif'én más THR8.

Para pacientes con tumores endometriales con bajo riesgo de recidiva como son los estados I y II A de bajo grado histológico, con ganglios negativos y receptores de estrógeno negativos, pueden considerarse una terapia con progesterona o sus derivados así como las demás medidas generales y terapéuticas no hormonales dentro de los 2 primeros años siguientes al tratamiento, etapa en la cual se presenta el mayor porcentaje de recidivas. Luego podrían utilizarse los estrógenos según criterio médico y de acuerdo con la calidad de vida de la paciente, previa información muy clara y completa sobre el balance de riesgos y beneficios, en la que toma parte el ginecólogo, el oncólogo y desde luego la paciente y su familia si está indicado. Se deben tener en cuenta no solamente los factores de riesgo para cáncer de endometrio sino otras patologías como la enfermedad cardiovascular y desde luego para carcinoma mamario, así como la edad de la paciente y el riesgo de presentar osteoporosis.

FACTORES DE RIESGO PARA ADENO CA DE ENDOMETRIO	**FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER MAMARIO**
Obesidad - sobrepeso riesgo	Enferm. Proliferativa sin atipia 1.9
21 a 50 lbs 3 X	Enferm. Proliferativa con atipia 4.0
> 50 lbs 10 X	Prolif. Con atipia más hist famil 11.0
Nuliparidad 2 - 3 X	Quistes mamarios 1.0
Menopausia > 52 años 2.4 X	Menarquia temprana, menopausia tardía, obesidad, nuliparidad.
Diabetes Mellitus, Hipertensión, Anovulación, Nivel socioeconómico alto.	

En el análisis de cada caso también se deben tener en cuenta algunos factores de protección para tumores endometriales como el antecedente de toma de anticonceptivos orales al menos por 12 meses, cuya protección se mantiene hasta por 10 años luego de haberlos suspendido. Igualmente el riesgo se reduce en un 30% cuando se fuma 1 paquete al día, desde luego que se incrementa el riesgo de cáncer pulmonar y los demás efectos devastadores del cigarrillo.

Creasman fue quien propuso a comienzos de los ochenta la THR en pacientes con antecedentes de cáncer de endometrio y en su estudio retrospectivo de 47 pacientes que recibieron estrógenos luego de 15 meses de tratamiento para el tumor, frente a 174 controles, el grupo tratado presentó una mejor sobrevida y llamó la atención que en el grupo de las no tratadas: cinco de 8 pacientes, murieron por enfermedad intercurrente debido a infarto de miocardio9. Dos estudios, uno de Baker con 31 pacientes y otro de Bryant con 20 no mostraron recidivas.

Sin embargo, lo que en la actualidad predomina es la ausencia de argumentos científicos basados en estudios bien conducidos que permitan cuantificar los verdaderos riesgos, aunque las observaciones indican que éstos se ven sobrepasados por las bondades de la THR: sobre todo si se tiene en cuenta la reducción entre un 25 y 50% de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en las pacientes tratadas, así como la prevención de la osteoporosis y reducción del riesgo de fracturas, sin tener en cuenta la aparente reducción en la

incidencia carcinoma de colon y la mejoría en la enfermedad de Alzheimer.

Mientras el estudio prospectivo y aleatorio iniciado recientemente por el Gynecologic Oncology Group no publique resultados concluyentes en relación con pacientes que tengan necesidad de THR y hayan padecido un carcinoma de seno o uno de endometrio, seguiremos actuando bajo comités de opinión de expertos como el de el ACOG10. Anteriormente esbozado y para proceder en la práctica médica se recomienda la prudente decisión por grupos multidisciplinarios.

Con relación al cáncer de endometrio sabemos que una vigilancia adecuada permite una detección precoz y por ende un tratamiento oportuno y desde luego una sobrevida por lo menos similar a las de las no usuarias de THR. El ultrasonido transvaginal anual o ante sangrado uterino, es el estudio de elección. Cuando el grosor endometrial era menor de 6 mm, Bakos11. En Upsala no encontraba cáncer endometrial en el estudio histológico; para otros investigadores el punto de corte puede ser de 4 mm, por debajo del cual no se encuentran anormalidades significativas. Según la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, la biopsia de endometrio idealmente con microcureta, nos acerca al diagnóstico hasta en el 85% de los casos; en los demás el raspado uterino, ojalá asociado a la histeroscopia, es lo indicado. La mamografía debe practicarse anualmente y desde luego el examen clínico cuidadoso es mandatario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Persson I. Reduced risk of Breast and Endometrial Cancer among Women with Hip Fractures. Cancer Casuses Control. 1994 Nov, 5(6): 523-528.
2. Davison N. E. Hormone Replacemnt Therapy-Breast versus Heart versus Bone N Engl J Med 1995, 1638-1639.
3. Grady-D Hormone Replacement Therapy and Endometrial Cancer Risk. Obstet-Gynecol. 1995 Feb., 85(2): 304-313.
4. Finkle WD. Cancer Causes Control: 6(2): 99-102 1995.
5. Brinton LA. Estrogen Replacement Therapy an Endometrial Cancer Risk. Obstet-Gynecol. 1993 Feb, 81(2): 265-271.
6. Gebretsadik T. Hormonal Replacement Therapy and Endometrial Cancer Risk. Obstet-Gynecol 1995 Feb, 85(2): 3034-4013.
7. Colditz G. A. Use of Estrogens and Progestins and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. N Engl J Med 1995, 15891593.
8. Melody A. Estrogen Replacement Therapy in Breast Cancer Survivors. A Time For Change. Jama 1994 Aug 272(7): 540-545.
9. Creasman W T. Estrogen Replacement Therapy in the patient treated for Endometrial Cancer. Obstet-Gynecol 1986 6, 326-330.
10. ACOG: Estrogen Replacement Therapy and Endometrial Cancer. Committee Opinion No. 126, Aug 1993.
11. Bakos O. Maturitas; 20 (2-3): 181-189, 1994.

RIEGO DE CÁNCER DE MAMA CON Y SON TSH DURANTE LA MENOPAUSIA

Gonzalo Enrique Pérez Amaya

Médico Ginecoobstetra

Instituto Nacional de Cancerología, Grupo de Ginecología

La posible relación de causa-efecto entre el uso de hormonas y el desarrollo de Cáncer mamario, es quizás el mayor obstáculo para el empleo de la TERAPIA DE SUPLENCIA HORMONAL (TSH) en la peri y postmenopausia.

¿Aumenta realmente el riesgo la utilización de la TSH? ¿Qué variables pueden modificarlo? En ciertas poblaciones de "alto riesgo", ¿podrían los beneficios superar a los riegos? ¿Cuál es el riesgo de Cáncer mamario en el climaterio y la post menopausia?

Una de cada 9 mujeres en los EEUU desarrollaría un cáncer mamario a la edad de 85 años y una de cada 8 a la edad de 90 años. Estos son cálculos hechos con base en el concepto de "The lifetime risk", un análisis de la probabilidad de desarrollar un cáncer desde el nacimiento hasta la muerte.

Se tiene en cuenta la tasa de cánceres diagnosticados en cada edad y la mortalidad por todas las causas de muerte. Dada la incrementada longevidad y la incidencia creciente de ciertos cánceres, entre ellos el mamario, el riesgo se ha aumentado.

El mayor factor de riesgo sostiene el Dr. Marchant, profesor emérito de "Breast Health Center" (Rhode Island) es la avanzada edad. El cáncer mamario se presenta con mayor frecuencia en el grupo de mujeres mayores de 60 años, aunque es de notar que entre los 40 y 50 años hay otro pico importante de incidencia.

Podría tratarse de dos clases de cánceres mamarios diferentes. Uno de aparición en la premenopausia, que se asocia

con cargas genéticas y deficiencias hormonales (de origen ovárico) y otro de aparición en la postmenopausia, asociado principalmente con factores ambientales aún no bien determinados, pero dentro de los cuales la dieta con alta ingestión de grasas de origen animal y la obesidad secundaria en algunos casos juegan un papel importante.

I. FACTORES DE RIESGO

1. ANTECEDENTE PERSONAL DE CÁNCER MAMARIO:

Supone un riesgo acumulativo de 1% por año para el desarrollo de un carcinoma en la mama contralateral. No es claro si este factor acumulativo tiene un límite en el tiempo, como se demostró para la enfermedad atípica en los estudios de Dupont y Page.

2. ANTECEDENTE FAMILIAR:

Está en relación con el diagnóstico de carcinoma mamario en parientes en primer grado de consanguinidad. El riesgo relativo (RR) oscila desde 1.8 hasta 11.0 dependiendo del número de casos, la aparición pre o post menopáusica, la bilateralidad. Tiene relación este concepto, con el planteado anteriormente acerca de una posible influencia genéticas en el cáncer mamario de la premenopausia.

3. AMBIENTE HORMONAL ENDÓGENO:

Los perfiles hormonales endógenos en mujeres con cáncer mamario son expuestas en un interesante artículo del Dr. Barnett Zumoff; ciertas condiciones hormonales, podrían aumentar la susceptibilidad o ejercer un efecto directo sobre la mama induciendo su transformación maligna. Cuatro son las hipótesis más importantes al respecto:

1. La deficiencia adrenal.
2. La disfunción ovárica.
3. La alfa hidroxilación del estradiol.
4. La Prolactina.

Las dos primeras hipótesis tienen en común, que se refieren a alteraciones en la producción de andrógenos y que parecen ser congénitas. No es clara la patogenia y por lo tanto el hallazgo de estas alteraciones se constituyen más en un marcador de la enfermedad, que en un mecanismo de la misma.

La alfa hidroxilación del estradiol sería igualmente de origen genético y el mecanismo que lo relaciona con el cáncer, sería el efecto estimulante del estrógeno en esta forma, sobre el tejido mamario.

Elevados niveles de prolactina, podrían incrementar el riesgo de cáncer mamario. Probablemente la prolactina favorezca la actividad mitótica en la glándula mamaria, tal como ocurre en la segunda mitad del ciclo menstrual. La disminución de la prolactina ejercería un factor protector.

La menarquia temprana, definida como la que ocurre antes de los 12 años y la menopausia tardía, posterior a los 54 años, se relacionan igualmente con aumento del RR de cáncer mamario, lo mismo que la edad mayor de 30 años al primer parto. Al respecto, la hipótesis de "la ventana estrógenica" prevaleció por varios años, aunque ahora ha perdido importancia. La menarquía temprana por ejemplo se asocia con un período anovulatorio más corto que la menarquia tardía.

4. LA ENFERMEDAD MAMARIA BENIGNA:

La llamada "enfermedad fibroquística" (EFQ) se esgrime con frecuencia como un argumento contrario al empleo de la TSH tanto por parte de médicos como de pacientes.

Los trabajos de Dupont y Page nuevamente han dado claridad al problema. El término EFQ significa todo y nada en la patología mamaria. Agrupa igualmente conceptos semiológicos, clínicos e histopatológicos; cambios fisiológicos y patológicos, sin significado desde el punto de vista de progresión a cáncer y cambios premalignos. Por lo menos podemos con base en la citada referencia, subclasificar las diferentes entidades en:

1Sin riesgo de cáncer mamario: cambios apocrinos, ectasia ductal, hiperplasia epitelial leve o habitual.

2. Riesgo ligeramente aumentado: hiperplasia moderada o florida, Adenosis esclerosante, papilomatosis.

3. Riesgo moderadamente aumentado: hiperplasia atípica, lesiones fronterizas.

4. Alto riesgo: Carcinoma in situ: ductal no comedociano o lobulillar.

La historia de enfermedad mamaria benigna, generó un RR de 1.16 en forma global. En el metaanálisis de Dupont y Page, la TSH tuvo un efecto "protector" en la enfermedad atípica y el RR fue de 3.0 en las usuarias en comparación con 4.5 en las no usuarias.

II. LA TSH COMO FACTOR DE RIESGO

Desde hace varias décadas, se han llevado a cabo múltiples estudios que han pretendido esclarecer el problema. Los resultados son contradictorios y no han dado la respuesta definitiva. Al respecto, se ha hecho imperioso mencionar el trabajo de "The Harvard School of Public Health", publicado recientemente en "The England Journal of Medicine" el cual es la continuación del trabajo publicado en Jama de 1990, que con orientación prospectiva, ha evaluado la relación entre la TSH y el riesgo de cáncer mamario en un grupo de enfermeras.

Igualmente deben ser referidos, los metaanálisis que abordan el problema de una manera menos dinámica, pero que integran la investigación de varios grupos y aportan conclusiones importantes. De ellos, el de Dupont y Page, Steinberg y Amstrong son mencionados.

Múltiples variables se han analizado: el tipo de estrógeno, la dosis administrada, el tiempo de tratamiento, la asociación con gestágenos (por su posible efecto protector), la enfermedad mamaria benigna y natulralmente la población objeto de la terapia, (me refiero a la asociación de factores de riesgo reconocido como historia familiar, enfermedades proliferativas atípicas y antecedente de enfermedad maligna).

Vale la pena anotar que en general los RR se acercan a 1.00 en todos los mencionados trabajos. (Dupont y Page RR 1.07; Steinberg RR 1.00; Amstrong RR 1.01). Esto es, como regla general no parece existir un incremento significativo en el riesgo, analizada la población general. No existe tampoco sin embargo, un efecto protector y además, los estrógenos administrados sin gestágenos se relacionan con incremento del riesgo de cáncer endometrial, enfermedad biliar, cáncer

hepático y posiblemente cáncer mamario en grupos seleccionados del riesgo.

En relación con el tiempo de tratamiento, los datos son contradictorios y no puede obtenerse una conclusión definitiva. Los RR oscilan entre 1.3 y 2.2. En todo caso me refiero a terapias que sobrepasen los 10 años. En este punto también es válido el hallazgo de diagnóstico precoz, debido al estrecho seguimiento al que son sometidas estas pacientes. Este punto es importante de anotar, toda vez que el pronóstico del cáncer mamario es bueno en estadios tempranos.

Algunas publicaciones europeas se refieren a RR incrementando por la formulación de estrógenos no conjugados. Los meta-análisis ni lo mencionan.

Los gestágenos no parecen tener ningún efecto protector o regulador estrogénico en la mama, a diferencia de los que ocurre en el endometrio y en la mujer histerectomizada, la TSH no considera la formulación de gestágenos.

La dosis no parece tampoco jugar un papel carcinogénico importante; por lo menos así lo plantean los meta-análsis.

De hecho, las concentraciones séricas de estradiol no varían notablemente si se comparan las usuarias de 0.625 y 1.25 mg/día de estrógenos conjugados.

La historia de enfermedad benigna del seno generó un RR de 1.16. Esto se refiere a la enfermedad proliferativa sin atipias. El riesgo en todo caso no parece ser superior al 50%, y no contraindica de manera alguna el tratamiento.

Para Steinberg, las mujeres con historia familiar de Carcinoma mamario tuvieron en RR de 3.4 comparado con 1.5 de las que no tenían este antecedente.

Colditz en el estudio de Harvard al cual ya hice referencia, conforma una de las conclusiones del informe inicial de 1990. El RR está de alguna forma incrementando en las usuarias (RR 1.32) y no es de tipo acumulativo, Es decir, el RR de una pasada usuaria es igual al de una mujer que nunca ha tomado TSH (RR 1.0). Se incrementa en función del tiempo; mujeres quienes habían tomado TSH por espacio de 5 a 9 años tuvieron un RR de 1.46, lo mismo que aquellas no lo hicieron por más de 10 años.

El mayor incremento del RR lo obtuvieron en el grupo de enfermeras con edades entre 60 y 64 años y quienes utilizaron la medicación por más de 5 años. (RR 1.71).

Otra conclusión importante de este estudio es que los gestágenos no parecen modificar el RR de cáncer mamario.

Se acepta en general que las pacientes con antecedente de Carcinoma mamario, no deben recibir terapias hormonales con base en estrógenos. Los argumentos parecen ser más de índole médico-legal, pero igualmente validos. Probablemente una paciente adecuadamente tratada para un tumor en estadio temprano, no tenga inconveniente alguno y se beneficie de la terapia, pero no existe hasta ahora ningún estudio comparativo que así lo demuestre. Por otra parte, la formulación de antiestrógenos (Tamoxifén) como terapia complementaria en pacientes con Cáncer mamario o con fines profilácticos en personas de alto riesgo, tiene igualmente un efecto benéfico en la prevención de la osteoporosis y la disminución del riesgo cardiovascular, que son en últimas los objetivos más perseguidos con el tratamiento.

III. CONCLUSIONES

Los beneficios obtenidos con la TSH son claros con algunos grupos de pacientes en relación con la prevención y/o el control de la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular y otros problemas. Sin embargo, no es menos cierto que no todas las mujeres postmenopáusicas desarrollarán osteoporosis y/o enfermedades cardiovasculares, lo cual hace suponer que en teoría no todas requerirán TSH.

Problablemente los progresos en las técnicas diagnósticas nos permitirán en un futuro racionalizar cada vez más su uso.

Es claro con la formulación de hormonas, estamos manipulando los mecanismos de reproducción celular y por lo tanto es importante insistir en la importancia de que el médico ginecológico, evalúe adecuadamente a su paciente y lleve a cabo un seguimiento óptimo con exámenes clínicos y mamográficos periódicos.

Según el conocimiento disponible, la TSH debe evitarse en mujeres con antecedente de carcinoma mamario, en la enfermedad atípica porque puede significar una carga psicológica muy pesada y absolutamente cuando confluyen otros factores de riesgo.

En relación con la prolongación del tratamiento, el aparente incremento de RR en usuarias de más de 5 años, no debe ser una indicación para su suspensión. Los efectos negativos de dicha interrupción superan el potencial incremento del riesgo.

Cabe recordar que el riesgo de desarrollar cáncer mamario con la TSH, es diferente al riesgo de muerte por cáncer mamario.

En la edad avanzada, (por encima de 60-64 años), habrá que diferenciar entre las pacientes que llegan a esa edad como usuarias de larga data de la TSH, quienes se beneficiarán de su continuidad de aquellas que ingresaría al tratamiento. En esta última se evaluará su estado de salud en relación con osteoporosis y enfermedad cardiovascular antes y después de una prueba terapéutica y podrá definirse si existe beneficio al continuar la TSH, o por el contrario debe suspenderse.

La TSH es una opción terapéutica que debe ser considerada obligatoriamente en el climaterio y la postmenopausia. Se recomienda una completa evaluación del paciente en el pretratamiento y un juicioso seguimiento. Nadie puede negar que con el empleo de hormonas, se incrementa de alguna manera el riesgo de desarrollar un cáncer de la mama.

BIBLIOGRAFÍA

1.Kempers RD: Hormon Replacement Therapy: The Breast Cancer Controversy. Postraduate Obstetric & Gynecology. Vol. 12, No. 6. March 1992.

2.Buller RE: Hormon Replacement Therapy Following Gynecologic Cancer. Postgraduate Obstetrics & Gynecology. Vol. 13 No. 7 March 1993.

3. Carr & Blackwell; Textbook of Rerpoductive Medicine Ch. 35. 1993.

4.Colditz GA et al.: Prospective Study of Estrogen Replacement Therapy and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. JAMA 1990:264: 2648-2653.

5. Colditz GA et al.: The Use of Estrogens and Progestins and The Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. The new England Journal of Medicine. Vol. 332. No. 24. Jun. 1995.

6.Wile AG, Diasia PJ: Hormons and Breast Cancer. The American Jornal of Surgery. Vol. 157, April 1989.

7.Gump FE: Breast Cancer in High risk Patients. Surgical Clinic, January 1993.

8.Marchant DJ: Risk Factors. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. December 1994.

9.Zumoff B: Hormonal Prolifes in Women with Breast Cancer. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. December 1994.

10.Steinberg KK et al.: A Meta-analysis of the Efect of Estrogen Replacement Therapy on the Risk of Breast Cancer. JAMA 265: 1985-1990, 1991.

11.Dupont WD, Pag DL et al.: Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. Cancer 63: 948-957, 1989.

12.Bland & Copeland, III: La MAMA. De. Panamericana, 1993.

TERAPIA DE SUPLENCIA HORMONAL DURANTE LA MENOPAUSIA Y RIESGO DE CÁNCER: EXAMEN DE LA EVIDENCIA

William Cárdenas N.

Médico Internista, Magister en Edpidemiología

Grupo Cardiológico de Occidente y Clínica de Occidente, Cali

La terapia de suplencia hormonal con estrógenos (TSH) para el tratamiento de los síntomas propios de la menopausia ha sido relacionada en la literatura médica con el riesgo de desarrollar dos tipos específicos de cáncer: Adenocarcinoma endometrial y Adenocarcinoma mamario.

La controversia relativa a carcinoma de endometrio realmente ya no existe y su examen reviste únicamente interés histórico, en tanto que la discusión sobre cáncer de mama sigue vigente y merece un examen más detenido.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Desde la cuarta y quinta década de este siglo se conocía la capacidad carcinogénica de los estrógenos sobre diversos tejidos y específicamente sobre el endometrio de los animales de laboratorio1,2. Durante la década de los 60 hubo un aumento masivo en la utilización de estrógenos en los Estados Unidos; tanto así que el valor de las ventas de Premarin (Ayerst) se cuadruplicó entre 1962 y 1973.

A principios de los 70 aparecieron comunicaciones que sugerían un aumento en la frecuencia del carcinoma endometrial5,6. Estas publicaciones y el trabajo de Siiteri, en el cual postulaba el papel de la estrona en la génesis del cáncer de endometrio7, condujeron a dos grupos de ginecólogos norteamericanos, uno en California y otro en Seattle, a realizar sendos estudios de escasos y controles para examinar dicha hipótesis. Los resultados de ambos estudios fueron contundentes, con riesgo de cáncer endometrial 5 a 7 veces mayor en las usuarias de estrógenos que en las no usuarias. Estos trabajos fueron publicados en páginas adyacentes del New England Journal of Medicine en 19758,9 y tuvieron un efecto dramático sobre la prescripción de estrógenos no anticonceptivos en los Estados Unidos: el número de fórmulas de estrógenos dispensadas disminuyó a la mitad entre 1975 y 1980.

Después de estas publicaciones la literatura se llenó de estudios similares que confirmaron los hallazgos y que mostraron además que la mayor parte de la enfermedad inducida por el estrógeno correspondía a tumores en estadios tempranos y de grado celular poco agresivo11. La información sobre este riesgo influyó los patrones de formulación y los médicos comenzaron a agregar progestinas al régimen estrogénico. Puesto que esta práctica sólo se generalizó hasta el final de los sesentas, es una década después, a principio de los noventas, cuando ha sido posible evaluar su efecto y han aparecido estudios que demuestran que el tratamiento con progestina durante diez o más días de cada mes igual el riesgo de cáncer de endometrio en las usuarias de estrógeno con las mujeres que no lo toman.