

CASOS CLÍNICOS

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL: Efectos del tratamiento a largo plazo (parte 1)

Agradecemos a los Laboratorios Wyeth su colaboración al autorizar la publicación de esta información científica, de importancia para la educación médica continuada.

PREGUNTAS

Lea las siguientes preguntas e indique la respuesta o respuestas que seleccione para cada una. La clave para las respuestas y los comentarios los comienzan en la página 298.

Pregunta 1

Una mujer de 61 años, que suspendió la terapia de reemplazo hormonal, está considerando volver a iniciarla. Actualmente está asintomática. Al examinar la terapia a largo plazo, usted le dice que el beneficio más importante es la reducción significativa en el riesgo de:

- a. Coronariopatía
- b. Cáncer de mama
- c. Hipertensión
- d. Apoplejía

Pregunta 2

Una mujer de 56 años, que ha estado usando terapia de reemplazo hormonal (0,625 mg de estrógenos equinos conjugados y 5 mg de acetato de medroxiprogesterona) por 2 años sin problemas, menciona que una prima acaba de morir de cáncer de mama. Cuando la paciente expresa inquietud acerca de su riesgo potencial de cáncer de mama, el curso más apropiado es recomendarle mamografías anuales y:

- a. Reducir la dosis de estrógeno en su terapia de reemplazo
- b. Suspender su régimen actual y cambiar a progestina a dosis altas solamente.
- c. Instituir terapia no hormonal, por ejemplo clonidina
- d. Continuar la terapia actual.

Pregunta 3

Una mujer de 56 años, con una historia familiar de trastornos lípidos, está considerando la terapia de reemplazo hormonal. En comparación con el estrógeno solo, la adición de progestina a un régimen de reemplazo de estrógeno parece afectar más adversamente las concentraciones de:

- a. Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- b. Triglicéridos
- c. Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- d. Colesterol total

Pregunta 4

Una mujer de 53 años pregunta acerca del uso de estrógeno a largo plazo. En su conversación acerca de los efectos de aumentar la duración del uso de estrógeno, usted le indica que el efecto siguiente se relaciona más estrechamente con la duración de la terapia:

- a. Aumento del riesgo de cáncer endometrial
- b. Aumento del riesgo de cáncer de mama
- c. Reducción del riesgo de coronariopatía
- d. Aumento del riesgo de tromboembolia

Pregunta 5

Una mujer de 70 años, que en el pasado había recibido terapia de reemplazo hormonal por 5 años, desea hablar de los beneficios potenciales de resumir la terapia estrogénica para reducir el riesgo de osteoporosis. Cada una de las siguientes declaraciones es correcta, EXCEPTO:

- a. El estrógeno ofrece una protección máxima cuando se inicia durante la menopausia.
- b. El estrógeno que se inicia después de los 65 años tiene un efecto mínimo sobre la densidad ósea.
- c. El uso de estrógeno por 5 años indica un beneficio significativo contra la osteoporosis.
- d. La terapia combinada con estrógeno y progestina tiene un efecto sobre el hueso que es similar al del estrógeno por sí solo.

RESPUESTAS

Pregunta 1 (Reducción del riesgo de enfermedad)

Una mujer de 61 años, que suspendió la terapia de reemplazo hormonal, está considerando volver a iniciarla. Actualmente está asintomática. Al examinar la terapia a largo plazo, usted le dice que el beneficio más importante es la reducción significativa en el riesgo de:

- *a. Coronariopatía
- b. Cáncer de mama
- c. Hipertensión
- d. Apoplejía

Comentarios

La mayoría de los datos referentes a los beneficios cardiovasculares a largo plazo de la terapia de reemplazo hormonal sugieren que la misma reduce significativamente el riesgo de coronariopatía, que puede reducir levemente el riesgo de apoplejía y que ejerce un efecto neutro sobre el riesgo de hipertensión. La magnitud de la reducción del riesgo es mucho mayor en lo referente a la coronariopatía.

La terapia estrogénica se asocia con una reducción del 40 al 50% en el riesgo de coronariopatía entre las mujeres posmenopáusicas.

El estudio prospectivo más extenso conducido hasta la fecha demostró que los beneficios cardiovasculares dependían de la dosis, aumentando los riesgos a las dosis de estrógenos conjugados superiores a 1,25 mg/día. La duración del uso de estrógeno no ejercía un efecto independiente de la edad (es decir, la reducción del riesgo fue mayor en las mujeres de mayor edad, que corren un riesgo mayor de coronariopatía). La terapia estrogénica no afectó el riesgo de apoplejía.

La mayoría de los estudios del reemplazo hormonal se han basado en datos retrospectivos, de observaciones. Pocos de ellos han controlado los resultados de acuerdo con la posología del estrógeno, la adición de progestina, la vía de administración y la duración del tratamiento. Se ha especulado que el tipo y la dosis de las hormonas podrían afectar el equilibrio entre el beneficio cardiovascular y el riesgo de apoplejía, y que existe un umbral posológico más allá del cual el potencial del estrógeno para causar hipercoagulación podría contrarrestar sus efectos beneficiosos sobre los lípidos. También se ha especulado que la duración del tratamiento podría ejercer un impacto sobre su éxito en evitar la aterosclerosis, pero todavía se necesita evidencia epidemiológica para comprobar tales teorías.

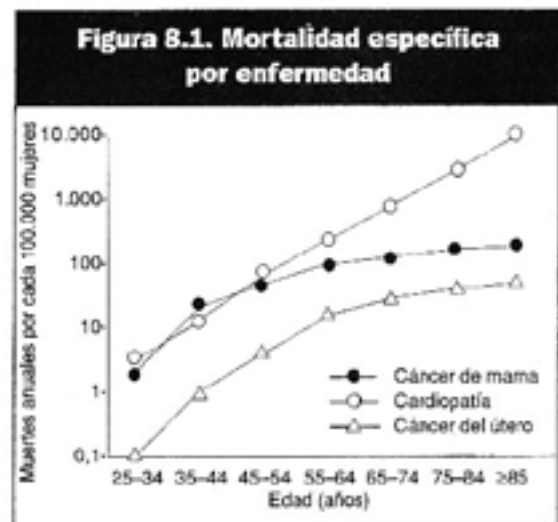
Existen dudas de que la preponderancia de estudios no controlados sobre los beneficios cardiovasculares de la terapia de reemplazo hormonal podría sufrir debido a un sesgo en la selección de mujeres más sanas, exagerando así los beneficios a largo plazo. También se cuenta con teorías de que cientos mecanismos adicionales o alternativos, además de los perfiles de los lípidos, tales como la vasodilatación, podrían desempeñar un papel en los resultados.

No obstante, los resultados de la Prueba de la Intervención Posmenopáusica con Estrógeno y Progestina (PEPI por sus iniciales en inglés), comunicados recientemente por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, ofrecen la evidencia más sólida hasta la fecha de que los efectos cardiovasculares favorables asociados con el uso posmenopáusico de estrógeno (con o sin la adición de progestina) se relacionan con cambios en las lipoproteínas. El uso de estrógeno se asoció con concentraciones significativamente mayores de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y con con-

centraciones reducidas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) para todos los regímenes terapéuticos. No se observaron efectos detectables sobre la presión arterial.

La mortalidad por cardiopatía en las mujeres es mucho más común que la de cualquier otra causa (Figura 8.1). Las mujeres de raza caucásica (que son las que se han investigado más extensamente), de 50 a 94 años de edad, tienen un 31% más de posibilidad de morir de cardiopatía, en comparación con menos del 3% de posibilidad de morir de cáncer de mama o de fracturas de la cadera, y con menos del 1% de posibilidad de morir por cáncer del endometrio.

Figura 8.1. Este gráfico muestra los índices de mortalidad de tres enfermedades comunes entre las mujeres de varias edades. Obsérvese que la coronariopatía es mucho más frecuente que el cáncer de mama como causa de muerte. Fuente: Ravdin PM, Special issues concerning HRT and breast cancer, en Lorrain J y colab. (ed), Comprehensive Management of Menopause Nueva York: Springer-Verlag, 1994, pág. 403.



El grupo de escritores para la Prueba PEPI, Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1995; 273: 199-208.

Referencias

- * Barrett-Connor E. Bush TL., Estrogen and coronary heart disease in women. JAMA 1991; 265: 1861-1867.
- * Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. N Engl J Med 1994; 330: 1062-1071.
- * Goldman L. Tosteson AN. Uncertainty about postmenopausal estrogen. Time for action, not debate. N Engl J Med 1991; 325: 800-802.

- * Posthuma WFM, Westendorp RGJ, Vendenbroucke JP.
Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: Is the evidence biased? *Brit Med J*. 1994; 308: 1268-1269.
- * Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Siscovick DS. A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1421-1427.
- * Ravdin PM. Special issues concerning HRT and breast cancer, en Lorrain J y colab. (ed), *Comprehensive Management of Menopause*. Nueva York: Springer-Verlag, 1994; 403.
- * Stampfer MD, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
- * Stampfer MJ, Colditz MB, Willett WC, Manson JE y colab. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-761.
- * El grupo de escritores para la Prueba PEPI, Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

Pregunta 2 (Reemplazo hormonal y riesgo de cáncer de mama)

Una mujer de 56 años, que ha estado usando terapia de reemplazo hormonal (0,625 mg de estrógenos equinos conjugados y 5 mg de acetato de medroxiprogesterona) por 2 años sin problemas, menciona que una prima acaba de morir de cáncer de mama. Cuando la paciente expresa inquietud acerca de su riesgo potencial de cáncer de mama, el curso más apropiado es recomendarle mamografías anuales y:

- a. Reducir la dosis de estrógeno en su terapia de reemplazo
- b. Suspender su régimen actual y cambiar a progestina a dosis altas solamente
- c. Instituir terapia no hormonal, por ejemplo clonidina
- *d. Continuar la terapia actual

Comentarios

No es fácil descifrar la relación entre el reemplazo de estrógeno y el riesgo de cáncer de mama. Aunque algunos estudios señalan la posibilidad de un riesgo levemente mayor, los mismos representan la minoría. La mayor parte de

la evidencia señala una ausencia de relación causal. La mayor parte de los datos disponibles presentan la desventaja de que se derivaron de estudios no aleatorios y no controlados que, en muchos casos, no pueden explicar el impacto de variables críticas, por ejemplo la posología, el que los resultados reflejen o no la terapia con estrógenos sin oposición o la terapia combinada de estrógeno y progestina, la duración del uso y la situación de riesgo de la población estudiada.

La mayor parte de la evidencia indica que el riesgo de cáncer de mama no aumenta con la terapia de reemplazo hormonal a corto plazo, administrada por 5 años o menos. Entre los diversos metaanálisis que interpretaron estos datos, los estudios realizados por Armstrong y colab., Sillero-Arenas y colab., y Dupont y colab. llegaron a la conclusión de que no había un aumento en el riesgo a largo plazo con dosis de estrógeno equivalentes a 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados o menos. Un estudio realizado por Grady y colab. llegó a la conclusión de que podría haber un aumento en el riesgo relativo de 1,25 con el uso a largo plazo, mientras que Steinberg y colab. asignaron un riesgo relativo de 1,3 al uso de estrógeno durante más de 15 años. Estos últimos investigadores, afiliados con los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, calcularon el riesgo relativo para cada año de reemplazo hormonal, dándole un valor del 1,02. El estudio sobre el Cáncer y las Hormonas Sexuales, también llevado a cabo en los CDC, no ha detectado un riesgo mayor, hasta con el uso posmenopáusico de estrógeno por 20 años o más.

Un sexto metaanálisis realizado por investigadores participantes en el Estudio de la Salud de Enfermeras halló un leve aumento en el riesgo con el uso actual y a largo plazo. Entre los seis metaanálisis descritos aquí, solamente el de Steinberg y colab. halló un riesgo mayor en las mujeres con una historia familiar positiva de cáncer de mama, mientras que Sillero-Arenas y colab. y Colditz y colab. no hicieron tal observación. Los otros tres estudios no analizaron el efecto de la historia familiar.

Hasta hace poco, la evidencia primaria de un aumento del riesgo de cáncer de mama surgió de Bergkvist y colab., quienes comunicaron un riesgo relativo de 1,8 al cabo de 9 años de uso de estrógeno. Dejando de lado los problemas metodológicos, el riesgo mayor solamente se observó en mujeres que tomaban estradiol a posologías equivalentes a o una dosis de 1,25 mg de estrógenos conjugados.

Se puede tener más confianza en el informe más reciente del Estudio de la Salud de Enfermeras, basado en datos de seguimiento de 122.000 mujeres por un período de 14 años. La terapia de reemplazo hormonal actual tanto con el uso de estrógeno sin oposición, como con el de estrógeno y progestina se asoció con un riesgo mayor de cáncer de mama, relacionándose el grado de riesgo sólidamente con la duración del uso y la edad de la usuaria. Entre las usuarias actuales de todas las edades y estado de riesgo, el riesgo relativo varió

de 1,14 para el uso durante 1 a 23 meses, a 1,20 para el uso durante 24 a 59 meses, a 1,46 para el uso por 60 meses y más. Entre las mujeres de 55 a 59 años de edad, con 5 años o más de uso de hormonas, el riesgo relativo fue de 1,54, pero el uso de menor duración no reflejó un aumento en el riesgo.

La paciente descrita aquí, que usó hormonas durante 2 años sin problemas, todavía tiene un margen de 3 años en que la terapia actual no parecería representar una amenaza importante, de acuerdo con la evidencia de los estudios principales. Por consiguiente, al volver a evaluar el enfoque terapéutico, la mejor opción sería continuar la terapia actual. Debe haber un énfasis mayor en la educación y los consejos para aliviar sus temores acerca de una historia familiar de cáncer de mama. Por ejemplo, debe señalarse que la "historia familiar" generalmente se refiere a cáncer de mama en un familiar de primera consanguinidad (madre, hermana o hija).

Como la paciente ya está recibiendo las dosis más bajas de terapia combinada que ha demostrado tener beneficios preventivos (0,625 mg de estrógenos equinos conjugados diariamente), no sería beneficioso reducir la posología, ya que el hacerlo podría afectar adversamente las metas de la terapia (es decir, la prevención de la pérdida de hueso y la reducción en el riesgo cardiovascular).

De modo similar, no se recomendaría pasar a otra forma de terapia (dosis altas de progestina solamente o la terapia no hormonal, como la de clonidina) ya que hay dudas importantes concernientes a su eficacia para la prevención de la enfermedad. La clonidina se ha usado con cierto éxito para tratar los bochornos, pero sus efectos sobre el perfil de los lípidos y sobre la pérdida de hueso son desconocidos.

La progestina parece ayudar a conservar el mineral óseo, pero en la mayoría de los estudios de terapia hormonal combinada, ha reducido el efecto preventivo del estrógeno sobre el riesgo cardiovascular (aunque este último efecto puede relacionarse con la dosis y con el compuesto). Además, la progestina sola representa riesgos considerables de inocuidad. En el Estudio de la Salud de Enfermeras, un subgrupo de usuarias de progestina presentó un riesgo relativo ajustado por múltiples varianzas de 2,24 durante el período de 14 años del estudio, comparado con un riesgo relativo de 1,32 entre las usuarias de estrógeno y progestina. Este hallazgo apoya la evidencia de que el tejido mamario responde de modo diferente al tejido endometrial; mientras que, para este último, la progestina tiene un efecto protector, para el primero puede, en realidad, fomentar la actividad mitótica que sirve como precursora de la enfermedad maligna.

Referencias

- * Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause-boon or bane? *Med J Aust* 1988; 148: 213-214.

- * Bergkvist L, Adami HO. Persson I et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen/progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297.
- * Colditz GA, Egan KM. Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473.
- * Colditz GA, Hankinson SE. Hunter DJ y colab. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
- * Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72.
- * Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
- * Ravdin PM. Special issues concerning HRT and breast cancer, en Lorrain J y colab. (ed), *Comprehensive Management of Menopause*. Nueva York: Springer-Verlag, 1994; 398-409.
- * Sillero-Arenas M. Delgado-Rodríguez M, Rodríguez-Canteras R y colab., Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-294.
- * Steinberg KK, Thacker SB, Smith J et al., A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 65: 1985-1990.
- * Wingo PA, Layde PM. Lee NC et al. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987; 257: 290.

Pregunta 3 (Efectos sobre los lípidos de la adición de progestina a un régimen de estrógeno)

Una mujer de 56 años, con una historia familiar de trastornos lípidos, está considerando la terapia de reemplazo hormonal. En comparación con el estrógeno solo, la adición de progestina a un régimen de reemplazo de estrógeno parece afectar más adversamente las concentraciones de:

- *a. Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- b. Triglicéridos
- c. Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- d. Colesterol total

Comentarios

La progestina (la forma sintética de la progesterona) se agrega al régimen de reemplazo hormonal para mediar contra el desarrollo de la hiperplasia endometrial asociada con el uso de estrógenos sin oposición. Su efecto protector parece surgir del hecho de que la progestina inhibe el reemplazo de receptores de estrógeno, neutralizando la tendencia del estrógeno de estimular el crecimiento en la membrana interior. Durante el ciclo reproductivo, la secreción de progesterona a partir del cuerpo lúteo marca una transición en el útero desde la etapa proliferante a la secretoria. Una forma sintética de la hormona fue desarrollada para uso terapéutico para fomentar la absorción.

La incorporación de la progestina en el reemplazo hormonal ha engendrado controversias desde el primer momento. Como la progestina se "opone" al estrógeno, se esperaba que disminuyera o cancelara el impacto favorable de éste sobre el perfil de los lípidos. En efecto, hay informes de que la progestina reduce las concentraciones del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y eleva las del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Como los estudios prospectivos iniciales sugirieron que el colesterol HDL es el mejor factor predictivo del riesgo de coronariopatía en las mujeres, se supuso que la terapia combinada ejercería un impacto cardiovascular neutro o negativo; sin embargo, cualquier medida de este impacto sobre la salud posmenopáusica y la mortalidad fue mayormente especulativa.

Al principio de la década actual, las observaciones comenzaron a sugerir que la terapia combinada de estrógeno y progestina podría ser cardioprotectora. Se esperaba que muchas preguntas sobre el efecto de diversos agentes progestínicos y regímenes posológicos se resolverían en estudios controlados prospectivos.

El primero de éstos, la Prueba de la Intervención Posmenopáusica con Estrógeno y Progestina (PEPI por sus iniciales en inglés), patrocinada por el gobierno federal de los Estados Unidos, ha comunicado los datos reunidos en tres años. Este fue un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, en que se asignaron 875 mujeres posmenopáusicas a cinco regímenes terapéuticos diferentes: placebo, estrógenos equinos conjugados (EEC), EEC más acetato de medroxiprogesterona (AMP) cíclico, EEC más AMP continuo y EEC más progesterona micronizada (PM) cíclica. Los hallazgos confirman que el estrógeno sin oposición ejerce un efecto más favorable sobre el HDL que el administrado con progestina sintética continua o cíclica. Entre los diversos regímenes terapéuticos combinados (estrógeno y progestina), la PM cíclica tuvo el éxito mayor en conservar los efectos del estrógeno oral sobre el HDL y se comparó favorablemente con las medidas de HDL obtenidas con el uso de estrógeno sin oposición: 0,11 mmol/l (4,1 mg/dl) en comparación con 0,14 mmol/l (5,6 mg/dl). En estudios previos, los aumentos de

esta magnitud en HDL se habían asociado con una reducción del 20 al 25% en el riesgo de coronariopatía.

Fue significativo que todos los tratamientos activos en la Prueba PEPI se asociaran con un incremento significativamente mayor en las concentraciones medias de HDL que el logrado con placebo. Hasta el tratamiento combinado menos eficaz (EEC más AMP continuo) logró ganancias en HDL que fueron aproximadamente un cuarto del valor del régimen más eficaz (0,03 mmol/l [1,2 mg/dl]), sugiriendo un impacto potencial considerable. Otros aspectos cardiovasculares de los resultados de la PEPI incluyen una reducción en el colesterol LDL, un aumento en los triglicéridos y concentraciones estables de fibrinógeno a través de todos los regímenes terapéuticos activos; no hubo variaciones notables asociadas con las progestinas.

Las reducciones en el LDL total fueron de un promedio de 0,41 mmol/l (15,9 mg/dl). Aunque este incremento parece mayor que las variaciones observadas en HDL, no se cuenta con datos basados en investigaciones que demuestren que éste sea un factor tan importante como el colesterol HDL para reducir el riesgo de cardiopatía en las mujeres.

Referencias

- * Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD et al., Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogens in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109.
- * Castelli WP. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1553-1660.
- * Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: an updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 1080-1086.
- * Jaffe RB. The menopause and perimenopausal period, en Yen SSC, Jaffe RB (ed), *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, 3a ed. Filadelfia: W.B. Saunders, 1991; 389-408.
- * La Rosa JC, Effect of estrogen replacement therapy on lipids: implications for cardiovascular risk. *J Reprod Med* 30 (10°Suplemento): 1985; 811-813.
- * Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Siscovick DS et al., A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1421-1425.
- * El grupo de escritores para la Prueba PEPI, Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The

Pregunta 4 (Relación del riesgo con la duración de la terapia)

Una mujer de 53 años pregunta acerca del uso de estrógeno a largo plazo. En su conversación acerca de los efectos de aumentar la duración del uso de estrógeno, usted le indica que el efecto siguiente se relaciona más estrechamente con la duración de la terapia:

- *a. Aumento del riesgo de cáncer endometrial
- b. Aumento del riesgo de cáncer de mama
- c. Reducción del riesgo de coronariopatía
- d. Aumento del riesgo de tromboembolia.

Comentarios

Una mujer de 53 años puede tomar estrógenos por 30 años o más. Por consiguiente, debe informársele acerca de todos los riesgos relacionados con la duración del uso.

En general, el uso de estrógeno se asocia con el número mayor de problemas potenciales en órganos con numerosas células que contengan receptores de estrógeno, principalmente los tejidos del útero y las mamas. Existe la preocupación de que la exposición prolongada de lugar a una actividad mitótica continua y a transformación maligna.

Éste es claramente el caso con el tejido endometrial, donde el estímulo constante del estrógeno sin oposición conduce a la proliferación de la membrana del endometrio. Seis meses de terapia con estrógenos equinos conjugados sin oposición pueden causar hiperplasia endometrial en el 15% de los casos. Se calcula que la progresión a enfermedad maligna ocurre en el 10 al 30% de los casos de hiperplasia. El riesgo de toda la vida de desarrollar cáncer del endometrio aumenta unas ocho veces en las mujeres que toman estrógeno sin oposición durante 10 a 20 años y continúa aunque la administración se suspenda. La adición de progestina reduce el riesgo. Como alternativa, las pacientes tratadas con estrógeno sin oposición deben someterse a vigilancia regular y a una biopsia endometrial anual.

El tejido mamario también tiene receptores de estrógeno, pero la relación entre el reemplazo de estrógeno y el cáncer de mama es mucho más difícil de descifrar. La mayor parte de la evidencia señala que no existe un riesgo mayor con la administración de terapia de reemplazo hormonal durante 5 años o menos. Las conclusiones acerca del uso a más largo plazo, según se han presentado en varios metaanálisis, son contradictorias. Los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos asignó un riesgo relativo de 1,3 al uso de estrógeno durante más de 15 años.

Muchos estudios disponibles sobre el estrógeno y el cáncer de mama no controlaron la duración del uso, el impacto de la progestina y el estado de riesgo de la población estudiada; sin embargo, el estudio de la Salud de Enfermeras pudo hacerlo. Con base en datos de seguimiento obtenidos de 122.000 mujeres sobre un período de 14 años, se informó recientemente un riesgo mayor de cáncer de mama que se relacionaba más sólidamente con la duración del uso y la edad de la usuaria, tanto en las que tomaban estrógeno sin oposición como la terapia combinada. El riesgo relativo varió de 1,14 para el uso de 1 a 23 meses, a 1,20 para el uso por 24 a 59 meses, a 1,46 para el uso durante 60 meses y más (hasta 14 años). En las mujeres de 55 a 59 años no hubo un aumento del riesgo con el uso durante menos de 5 años y hubo un riesgo relativo de 1,54 después de los 5 años.

Los informes de enfermedad tromboembólica inducida por el estrógeno se asocian con el uso de anticonceptivos orales, y el riesgo parece relacionarse con la dosis y la potencia, más bien que con la duración. El único estudio que sugirió la posibilidad de un riesgo mayor de enfermedad tromboembólica debido al uso posmenopáusico de estrógeno fue demasiado reducido para permitir una evaluación del efecto de la duración del uso. En general, los incidentes tromboembólicos relacionados con el estrógeno parecen ser acontecimientos abruptos, causados por elevaciones agudas en las concentraciones plasmáticas de estrógeno y no por el efecto acumulativo de la exposición.

De modo similar, la duración de la terapia no parece influir sobre el efecto cardioprotector del estrógeno, que también se asocia con las concentraciones en el plasma sanguíneo. En el estudio más significativo hasta la fecha, el de la Intervención Posmenopáusica con Estrógeno y Progestina de tres años de duración, los aumentos mayores en las concentraciones de colesterol de lipoproteína de alta densidad y las reducciones mayores en las de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, se lograron durante los primeros 6 a 12 meses y permanecieron relativamente estables durante los 2 años restantes. En un informe previo del Estudio de la Salud de Enfermeras, que examinó el efecto del estrógeno sobre el riesgo cardiovascular, la duración del uso de estrógeno no ejerció un efecto independiente de la edad durante un período de estudio de 10 años.

Referencias

- * Colegio Norteamericano de Médicos, Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. Ann Intern Med 1992; 117: 1038-1041.
- * Programa Colaborativo de Control de Drogas de Boston,

Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. *N Engl J Med* 1974; 290: 15-18.

- * Campion MJ, Reid R. Screening for gynecologic cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 17: 695-727.
- * Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DI y colab. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
- * Gelfand MM, Ferenczy A. A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women. Effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 398-402.
- * Ravdin PM. Special issues concerning HRT and breast cancer, en Lorrain J y colab. (ed). *Comprehensive Management of Menopause*. Nueva York: Springer Verlag, 1994; 398-409.
- * Stampfer MJ, Colditz MB, Willett WC, Manson JE y colab., Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N. Engl J. Med* 1991; 325: 756 - 761.
- * Steinberg KK, Thacker SB. Smith J y colab. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
- * El grupo de escritores para la Prueba PEPI. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

Pregunta 5 (Terapia estrogénica en la mujer anciana)

Una mujer de 70 años, que en el pasado había recibido terapia de reemplazo hormonal por 5 años, desea hablar de los beneficios potenciales de resumir la terapia estrogénica para reducir el riesgo de osteoporosis. Cada una de las siguientes declaraciones es correcta, EXCEPTO:

- a. El estrógeno ofrece una protección máxima cuando se inicia durante la menopausia.
- *b. El estrógeno que se inicia después de los 65 años tiene un efecto mínimo sobre la densidad ósea.
- c. El uso de estrógeno por 5 años indica un beneficio significativo contra la osteoporosis.
- d. La terapia combinada con estrógeno y progestina tiene un efecto sobre el hueso que es similar al del

estrógeno por sí solo.

Comentarios

La terapia de reemplazo de estrógeno protege contra la pérdida posmenopáusica de hueso en todos los sitios del esqueleto y ha demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de la cadera en mujeres posmenopáusicas. El mayor beneficio se obtiene en mujeres que inician la terapia estrogénica durante la menopausia. En las que no reciben terapia de reemplazo de estrógeno, el proceso de remodelación ósea se acelera más durante los primeros años posmenopáusicos. Después de este período inicial de pérdida rápida de hueso, que puede durar 5 años o más, hay una reducción en la tasa de recambio óseo y pérdida posterior de hueso.

Se ha debatido si la terapia de reemplazo hormonal proporcionaría algún beneficio para las mujeres ancianas. El uso relativamente infrecuente de estrógeno por las mujeres ancianas dificulta algo la evaluación de los beneficios de la terapia en las mujeres de este grupo de edad.

En un estudio a largo plazo de 2873 mujeres posmenopáusicas, el riesgo relativo de fractura de la cadera en las que han tomado estrógeno en algún momento fue de 0,65. El uso de estrógeno durante los 2 años previos al examen dio lugar a una reducción del 66% en el riesgo de fractura de la cadera en los 2 años subsiguientes. Por el contrario, el uso de estrógeno en el pasado (es decir, más de 2 años antes) fue menos protector. El uso reciente de estrógeno pareció ser protector hasta los 74 años.

Un estudio posterior, realizado por los mismos investigadores, examinó la densidad del hueso en 670 mujeres de raza caucásica, de 68 a 96 años de edad. Las mujeres menores de 75 que habían estado tomando estrógeno por 7 años o más, demostraron presentar una densidad ósea 11,2% mayor en todos los sitios que las no tratadas. Entre las mujeres de 75 años de edad y mayores que habían tomado estrógeno por un período similar, la densidad ósea fue un 3,2% mayor que en las no tratadas. Entre los sitios esqueléticos donde se midió la densidad ósea (fémur, columna vertebral, cuerpo del radio y radio ultradistal), solamente el cuerpo del radio demostró presentar una densidad ósea significativamente mayor en mujeres de más de 75 años que habían recibido terapia estrogénica.

En otro estudio, se evaluó la masa de hueso cortical y trabecular en mujeres posmenopáusicas de 64 años de edad. Al cabo de 2 años de tratamiento con estrógeno, el grupo que recibía la terapia presentaba una masa ósea cortical del 7 al 10% mayor y una masa trabecular un 16% mayor que el grupo testigo.

Con base en los datos actuales, no es posible determinar la duración exacta de la terapia estrogénica que sería necesaria para reducir el riesgo de fractura.

La terapia estrogénica debe, sin embargo, continuarse al menos por 5 años para obtener beneficios sustantivos en cuanto a reducir el riesgo de fracturas. Algunos investigadores han recomendado de 7 a 10 años de terapia, y con frecuencia se aconseja continuar ésta durante toda la vida.

La adición de progestina a la terapia de reemplazo de estrógeno no afecta adversamente los beneficios esqueléticos asociados con el estrógeno.

Algunos investigadores han sugerido que la terapia con progestina por sí sola también tendría un efecto protector contra la osteoporosis. Otros estudios han demostrado que el estrógeno combinado con progestina tiene un efecto sobre el hueso similar al del estrógeno por sí solo.

Referencias

- * Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. N Engl J Med 1994; 330: 1062-1071.
- * Christiansen C. Riis BJ, 17 bEstradiol and continuous norethisterone: a unique treatment of established osteoporosis in elderly women. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 836-841.
- * Christiansen C. Treatment of osteoporosis, en Lobo RA (ed). Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Nueva York: Raven Press, 1994; 161-168.
- * Felson DT, Zhang Y, Hannan MT y colab. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. N Engl J Med 1993; 329: 1141-1146.
- * Kiel DP, Felson D.T, Anderson JJ y colab. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: The Framingham Study. N Engl J. Med 1987; 317: 1169-1174.
- * Lobo RA. The role of progestins in hormone replacement therapy. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1997 - 2004.