

RIESGOS Y BENEFICIOS A LARGO PLAZO DE LA TERAPIA MEDIANTE SUBSTITUCION DE HORMONAS

Drs.: T. C. Hilliard, S. Whitcroft, M. C. Ellerington y M. I. Whitehead

Clínica para la Menopausia, Departamento Académico de Obstetricia y Ginecología, Escuela del Colegio King de Medicina y Cirugía Dental, Londres, Reino Unido

RESUMEN

Existe un consenso en cuanto a que las consecuencias a largo plazo de la deprivación ovárica pueden ser prevenidas o reducidas mediante una terapia de sustitución hormonal (TSH). Después de la menopausia, se produce una pérdida rápida del hueso trabecular que en uno de cada dos casos resulta en riesgos de por vida de fracturas osteoporóticas. La terapia de sustitución hormonal (TSH) previene, esta pérdida del hueso y disminuye la incidencia de fracturas. Se recomienda un mínimo de 5 años de tratamiento para lograr beneficios significativos. La evidencia epidemiológica viene acumulándose en cuanto a que la terapia de estrógenos postmenopáusia reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de apoplejías en cerca de 30% y 70%, aún en presencia de factores de riesgo establecidos. Dada la frecuencia de enfermedades cardiovasculares, ésta viene a ser probablemente una de las ventajas originales de la terapia mediante sustitución de hormonas en la próxima década.

Las inquietudes acerca de la seguridad a largo plazo de la TSH se han concentrado en el cáncer endometrial y de mama. El incremento del riesgo de cáncer de endometrio asociado con la terapia única con estrógenos es disminuida con la adición secuencial de progesterona por 10 a 12 días en cada ciclo. El posible efecto de la terapia (TSH) en cuanto a riesgos de cáncer de mama debe ser considerado frente a experiencias que indican que uno de cada 12 desarrollan esta enfermedad. Los estudios epidemiológicos que investigan esta relación son revisados en este trabajo. Existe un gran consenso en que la terapia mediante sustitución de hormonas (TSH) con una duración de 5 a 6 años no incrementa los riesgos de cáncer de mama. Terapias de mayor duración (10-15 años) se han reportado, que incrementan este riesgo, pese a que no toda la información es conforme. Otros factores, tales como la historia familiar y las enfermedades benignas de mama, también podrían influir en los riesgos de cáncer.

Los beneficios potenciales de la terapia de sustitución de hormonas frente a la mortalidad y morbilidad son enormes. Frente a esto existe un posible pequeño incremento del riesgo de cáncer de mama con un tratamiento a largo plazo. Debe buscarse un mayor conocimiento de las consecuencias a largo plazo de la menopausia y de beneficios potenciales de la TSH, de manera que las mujeres puedan tomar decisiones informadas acerca de la necesidad de la terapia mediante sustitución de hormonas.

Con autorización: Dr. M. I. Whitehead. Clínica menopáusica, Dpto. Académico de Obstetricia y Ginecología, Escuela del Colegio King Medicina y Cirugía Dental, Denmark Hill, Londres SE5 8RX, Reino Unido.

Producto de investigación y desarrollo CIBA-GEIGY "ESTRADERM-TTS" Sistema terapéutico de estrógenos por vía transdérmica.

INTRODUCCION

La terapia mediante substitución de hormonas (TSH) alivia los "acaloramientos" repentinos y otros síntomas menopáusicos, previene la pérdida post-menopáusica y las fracturas osteoporóticas así como también reduce los riesgos de enfermedades arteriales. Además, mientras que la TSH fue prescrita por muchos años, principalmente, debido a sus beneficios abocada como una terapia preventiva. Con los cambios demográficos de las poblaciones Occidentales, la mayoría de mujeres puede ahora esperar pasar más de un tercio de sus vidas en el estado post-menopáusico. Consecuentemente, la prevención de las secuelas a largo plazo de la deprivación ovárica ha tomado cada vez una mayor importancia. Tal como sucede con cualquier otra terapia profiláctica, los riesgos y beneficios deben ser cuidadosamente medidos.

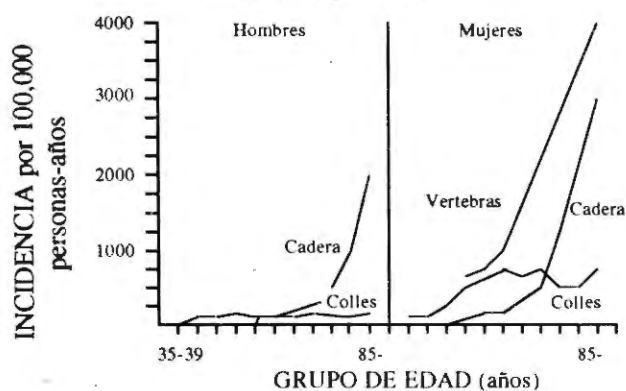
BENEFICIOS A LARGO PLAZO

Osteoporosis

La osteoporosis puede ser definida como una reducción en la densidad del hueso y de la solidez del mismo de forma tal que se produce un riesgo de fractura por cualquier trauma insignificante. Se estima que alrededor de los 70 años, una de cada dos mujeres ha sufrido por lo menos una fractura osteoporótica (1). Las fracturas osteoporóticas clásicas son aquéllas del antebrazo distal (Colles), cuello femoral y cuerpo vertebral (Fig. 1). La

Fig. 1

Tasas de incidencia para los tres tipos de fractura osteoporótica más comunes (Colles, cadera y vertebral) en hombres y mujeres en función de la edad al momento de la fractura. [Reproducido de (54) con permiso]



incidencia de fracturas de cadera se ha duplicado en los 30 últimos años considerando los cambios demográficos. En 1985, más de 35,000 mujeres en Inglaterra y Gales sufrieron de fractura de cuello femoral (3), y el riesgo de esta fractura de por vida en mujeres caucásicas es de aproximadamente un 15%. Hasta un 20% de mujeres mueren como resultado directo de fracturas a la cadera y otro 50% nunca recupera una existencia independiente (4).

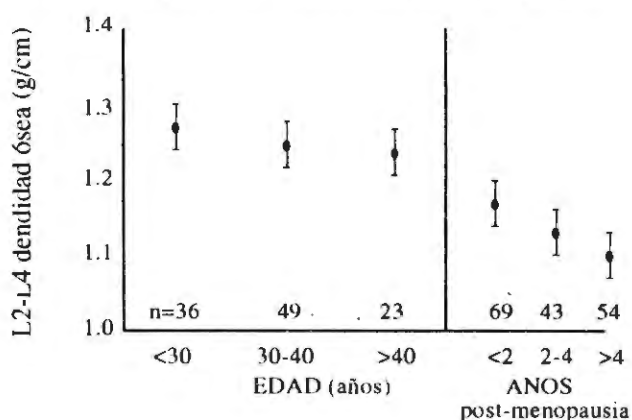
La prevalencia exacta de fracturas vertebrales es más difícil de establecer, debido a que los dolores de espalda en este grupo de edad no siempre es investigado radiológicamente sino que es tratado sintómicamente y la fractura con el tiempo se cura. En consecuencia, para el Servicio de Salud es imposible determinar los costos exactos de la osteoporosis; pero probablemente excederán los 700 millones de libras esterlinas por año (3). Obviamente, la osteoporosis post-menopáusica plantea ahora un problema mayor de salud pública tanto en términos de mortalidad y morbilidad como de costos financieros.

Una vez perdida la masa ósea no podrá ser restituida en forma significativa, de manera que la prevención es de capital importancia.

Existen dos factores determinantes del riesgo de osteoporosis en las mujeres; su masa ósea máxima y la subsecuente tasa de pérdida ósea. El primer factor se produce a finales de la tercera década, y está determinado genéticamente y por la cual no es fácilmente manejable. Antes de la menopausia, se produce una disminución gradual en relación a la edad, de la densidad ósea en el cuello femoral (Fig. 2) pero no en el cuerpo vertebral

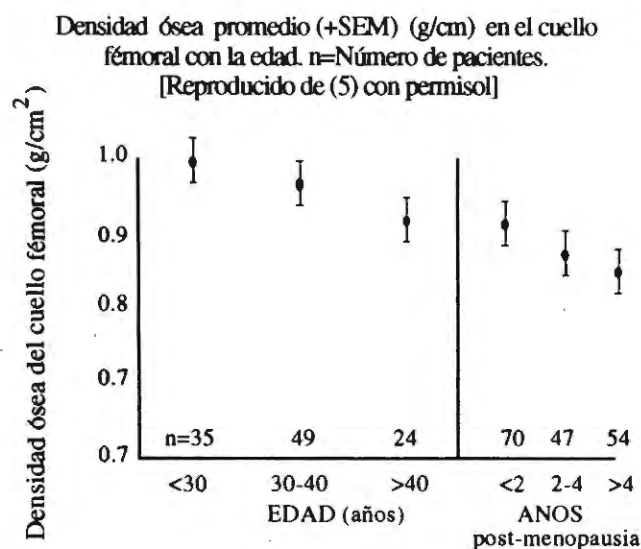
Fig. 2

Densidad ósea promedio (+SEM) (g/cm) L2-L4 con la edad. n=Número de pacientes. [Reproducido de (5) con permiso]



(Fig. 3) (5). Después de la menopausia sigue un período de pérdida acelerada del hueso (Fig. 2 y 3) durante el cual hasta un 5% del hueso trabecular espinal puede perderse anualmente (6). Es durante este período acelerado de pérdida del hueso que la terapia preventiva necesita aplicarse para lograr su máximo beneficio; sin embargo, empezar con la terapia algunos años después de la me-

Fig. 3



nopausia puede aún ser ventajoso mediante la prevención de una mayor pérdida del hueso.

Los estrógenos son efectivos en la prevención de pérdida ósea post-menopáusica (7-11), y son más aún importantes para reducir la subsecuente tasa de fracturas (12, 13). Los estrógenos tienden a ser administrados continuamente en un tratamiento ininterrumpido y las dosis mínimas que se recomiendan actualmente para la conservación del hueso se muestra en el Cuadro 1. Idealmente, el tratamiento debe comenzarse

Cuadro 1

Dosis mínimas para la conservación del hueso mediante diferentes preparados de estrógeno

Dosis de estrógenos para la conservación del hueso	Dosis
Valerianato de estradiol	2 mg/día
Estrógenos conjugados equinos	0.625 mg/día
Estradiol TSS (parche)	0.05 mg/día
Píldora de estradiol (injerto)	50 mg.

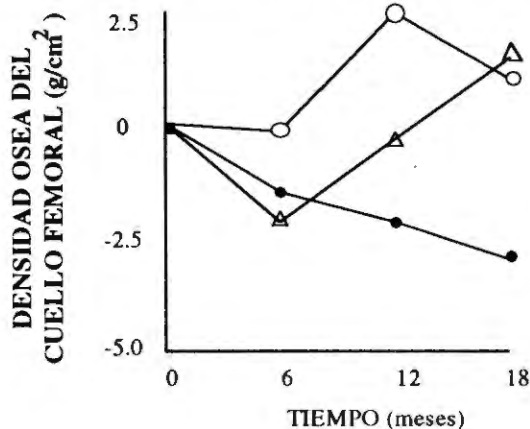
cerca del período de la menopausia. Se ha calculado que con una terapia de 5 años inmediatamente después de la menopausia se reducirá la incidencia de fracturas en el cuello del fémur en un 50% (14).

Obviamente, los estrógenos tienen un efecto beneficioso en cuanto a la prevención de la osteoporosis, pero quedan aún por resolver varios problemas de importancia.

Los estudios iniciales que demuestran/la pérdida ósea post menopáusica fueron realizados en zonas óseas periféricas tales como el antebrazo distal y el metacarpiano. Estas medidas corresponden a las zonas clínicamente más significativas tales como son la espina y con mayor importancia la cadera (15). Con la introducción de las técnicas de barrido más recientes, tales como la absorciometría fotónica dual (DEXA), se demuestra que los estrógenos conservan el hueso en la espina lumbar (10, 11) y ahora último en el cuello femoral (11) (Fig. 4). Este parece ser el mecanismo principal mediante el cual los estrógenos reducen la tasa de fracturas en estas zonas. Los estudios iniciales se basaron en el tratamiento mediante la aplicación de estrógenos por vía oral; sin embargo, las terapias no orales, tales como cremas y los "parches" transdérmicos resultan tan efectivos como la terapia oral en lo que se refiere a conservación de la masa ósea en la espina (11, 16, 17); las terapias orales y transdérmicas son igualmente efectivas en la cadera (11) (Fig. 4).

Fig. 4

Cambios de densidad ósea (porcentaje medio de valor inicial) en el cuello femoral. (●) Sin tratar; (○) terapia transdérmica; (△) terapia oral, **P<0.01, ***P<0.001 vs. no tratados [Reproducido de (15) con permiso.]



Aún con la aplicación de la dosis estándar de estrógenos para la conservación del hueso tal como 0.625 mg/día con estrógenos conjugados equinos o el estradiol transdérmico 0.05 mg/día (Estraderm 50: Ciba-Geigy) (Ver Cuadro 1) hasta un 15% de mujeres en nuestro estudio perdieron hueso de manera significativa del cuello femoral en los 18 meses (11). Esto no se debió a una mala aceptación del tratamiento sino que parece que la dosis de estrógenos es inapropiada. Estas mujeres sólo pueden ser identificadas mediante una serie de mediciones de la densidad del hueso. Aún no se sabe si el incremento de la dosis de estrógenos será efectivo en esta subpoblación.

Existe información insuficiente respecto si es beneficioso o no comenzar con la TSH diez años ó más después de la menopausia. En esta etapa la renovación del hueso es más lenta y en consecuencia cualquier tratamiento contra la resorción ósea, tal como la TSH probablemente tendrá un impacto menor. Sin embargo, un estudio (18) informó que la conservación ósea en un grupo de mujeres de mayor edad que se aplicó la TSH resulta también ser beneficiosa.

Los factores de riesgo tradicionales tales como peso, historia familiar o el fumar derivaron de estudios poblacionales que no tienen mucho valor para predecir si un individuo desarrollará osteoporosis (5). El cincuenta por ciento de las mujeres sufrirán de fracturas alrededor de los 70 años de edad (1); sin embargo, en un 50% de las mujeres no ocurrirá lo mismo. Por consiguiente, no se podrá justificar la terapia en todas las mujeres. Lamentablemente, no existen pruebas de laboratorio tales como análisis de sangre u orina que puedan predecir qué mujeres sufrirán de osteoporosis. Actualmente la única prueba confiable y disponible es la medición de la densidad ósea.

Existen diversos métodos para evaluar la densidad del hueso (Cuadro 2); sin embargo, actualmente los únicos capaces de medir la densidad ósea en la espina y cadera son la absorciometría fotónica dual (DPA) y la absorciometría mediante rayos X de energía dual (DEXA). A partir de estas mediciones los pacientes pueden ser clasificados en una de tres categorías. En primer lugar, aquéllos que tienen una densidad ósea muy por encima del promedio; son los que podrán estar seguros de tener riesgos mínimos de futuras

fracturas osteoporósicas y por esta razón, a nuestro entender, no necesitan de la terapia de sustitución de hormonas (TSH).

Cuadro 2

Técnicas para evaluar la densidad ósea

Técnica	Zona	Limitación
Rayos X		Muy impreciso para ser filmada.
SPA	Exacto para la muñeca	No se puede medir las otras zonas esqueléticas.
QCT	Exacto para la espina	No se puede medir la cadera, Costoso, no muy disponible.
DPA DPX	Medida exacta en cadera y espina	

En segundo lugar, aquellos pacientes con una densidad ósea muy por debajo del promedio son los que tienen un gran riesgo de osteoporosis futura y fracturas, y deberán considerar la TSH o algún otro agente contra la resorción ósea. El tercer grupo está conformado por pacientes que tienen una densidad ósea que está dentro de la escala normal. En estas mujeres, la tasa subsecuente de pérdida ósea es esencial para determinar a futuro el riesgo de fracturas y esto sólo podrá evaluarse mediante una medición de uno o dos años mas tarde. Pese a que la disponibilidad de estas máquinas está actualmente limitada a unos cuantos centros especializados, en algunos años se podrá contar con un mayor número. Aún cuando no podemos visualizar en un futuro cercano podrán ser examinadas todas las mujeres, pensamos que ya hay un gran número que puede y quiere beneficiarse de estas nuevas técnicas.

Enfermedades Cardiovasculares

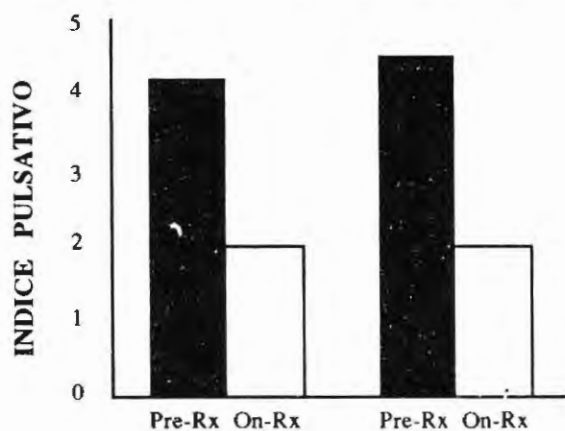
La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en hombres y mujeres por encima de los 50 años de edad en las sociedades Occidentales. Sin embargo, existen diferencias en cuanto a riesgos entre ambos sexos, las cuales han conducido a especular que los estrógenos poseen un efecto protector sobre el sistema cardiovascular. Esta teoría se sustenta en dos fuentes de información. En primer lugar, las mujeres

que han tenido una menopausia prematura tienen un mayor riesgo para desarrollar enfermedades coronarias que aquéllas de la misma edad en período pre-menopáusic (19-21). En segundo lugar, las mujeres post-menopáusicas que han recibido terapia de sustitución de estrógenos tienen del 30% al 70% de reducción de riesgos para desarrollar enfermedades cardíacas en arterias coronarias (22-24), comparándolas a aquéllas que nunca han tomado estrógenos. Esta protección se aplica aún a mujeres con factores de riesgo establecidos para enfermedades arteriales, tales como la obesidad y la hipertensión (25). La sustitución de estrógenos también parece brindar protección contra apoplejías (26).

Aún no se conoce el mecanismo preciso mediante el cual los estrógenos ejercen este efecto protector. Los estrógenos producen cambios potencialmente, favorables en el metabolismo lipoproteico y lipídico, reduciendo el colesterol lipoproteico de baja densidad (LDL) e incrementado el colesterol lipoproteico de alta densidad (HDL) (23, 27) que, a su vez, reduce el riesgo de aterogenesis. Los estrógenos también parecen actuar directamente en el sistema cardiovascular; una proteína relacionada a los receptores de estradiol ha sido demostrada en las capas musculares de los vasos sanguíneos mayores (28) y recientemente hemos observado que el estradiol reduce la impedancia al flujo en la arteria (29) (Fig. 5). Además, los estrógenos parecen actuar sobre el sistema cardiovascular tanto directa como indirectamente. Sea cual fuere el mecanismo predominante, la evidencia epi-

Fig. 5

Indice pulsátil promedio + SEM en la arteria uterina derecha e izquierda antes y después del tratamiento con estrógenos. [Adaptado de (29) con permiso.] Rx=Tratamiento.



demiológica sostiene fuertemente el papel cardioprotector de los estrógenos endógenos y este mecanismo hormonal es, en cierto modo, reactivado por la terapia mediante una apropiada sustitución de hormona.

Obviamente, aún una menor reducción en el riesgo de enfermedades cardiovasculares llevará a obtener enormes beneficios en términos de mortalidad, morbilidad y costos debido a que las enfermedades arteriales son muy comunes. Además, las mujeres con factores de riesgo particulares para enfermedades cardiovasculares, tales como ciertos tipos de hipercolesterolemia, no deberán desalentarse de aplicarse la terapia mediante sustitución de hormonas (TSH).

La mayor parte de estudios que han informado acerca del efecto protector de los estrógenos han sido realizados en los Estados Unidos y consecuentemente se relacionan a mujeres que toman estrógenos conjugados equinos por vía oral. La información epidemiológica correspondiente aún no está disponible para formas más recientes de administración de estrógenos. Sin embargo, el estradiol transdérmico produce niveles similares de estrógenos de plasma y reduce también el colesterol total y el LDL. (D. Crook et al., información no publicada). Por consiguiente, parece probable que los estrógenos transdérmicos también otorgarán beneficios cardiovasculares.

Los progestágenos revierten parcialmente el efecto de los estrógenos sobre el metabolismo lipoproteico y lipídico (30, 31) y existe preocupación en cuanto a que ello pueda reducir los beneficios cardiovasculares de los estrógenos. Sin embargo, cuando el progestageno es prescrito en pequeñas dosis (con la cual se continuará logrando la protección endométrica) (Cuadro 3) y por sólo 10 a 12 días cada ciclo, cualquier efecto adverso potencial sobre

Cuadro 3

Dosis mínima diaria de progestágenos requerida para protección endometrial administrada por 12 días cada ciclo mensual.

DOSIS	
Norgestrel	150 ug (2 Neogest)
Norethisterone	0.7-1.0 mg (2-3 Noriday)
Micronor	
Acetato de medroxyprogesterona	10 mg.
Duphaston	10-20 mg.
Progesterona (oral)	200-300 mg.

los beneficios inducidos por estrógenos probablemente será reducido. Información epidemiológica reciente del Reino Unido sustentaría esto; Hunt et al. (32) observaron una reducción del 50% en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares entre las usuarias de la TSH, similar al beneficio observado en los estudios americanos. Sin embargo, un gran número de mujeres en este estudio ha tomado una terapia combinada secuencial de progestágenos y estrógenos. En tanto permanezca la preocupación, las ventajas de los progestágenos están bien establecidas, en cuanto a que protegen contra cualquier hiperplasia del endometrio y cáncer. De ahí que, continuaremos aconsejando a todas nuestras pacientes que no han pasado por una histerectomía, que deben tomar un progestágeno por un período de 12 días cada ciclo. Las mujeres con histerectomía no requieren de un progestágeno agregado, debido a que no existe clara evidencia de que los progestágenos reduzcan el riesgo de cáncer de mama (33).

Existe aún mucho más por resolver en lo referente a las acciones cardio protectoras de los estrógenos. ¿Cuál es la dosis óptima de estrógenos? ¿Cuál es el mejor momento de empezar el tratamiento? ¿Por cuánto tiempo deberá continuarse la terapia mediante substitución? La mayoría de los beneficios provienen de los estudios realizados mediante el uso oral de estrógenos conjugados equinos, 0.625 mg. ó 1.2 mg. diarios por un período variable. Hasta que no se obtengan mayores datos no se podrán brindar las pautas fijas para protección cardíaca.

RIESGOS

Una vez dados los beneficios potenciales de la terapia mediante substitución de hormonas quizás sea sorprendente observar que sólo un 8% de mujeres postmenopáusicas en el Reino Unido estén actualmente bajo tratamiento. Una de las principales razones de ello es el temor existente entre las pacientes y los médicos en cuanto se origina en el miedo al cáncer de endometrio de la década de los 70, asociado al uso indiscriminado de estrógenos. Actualmente, este problema ha sido superado mediante la adición secuencial de progestágenos. Sin embargo, la ansiedad pública respecto a la terapia TSH y del cáncer permanecen, particularmente del cáncer de mama, lo que mayormente es debido a una conflictiva información epidemiológica.

Cáncer Cervical

La terapia mediante substitución de hormonas no ha sido asociada al riesgo creciente de cáncer de cuello del útero, y no existe información alguna que indique que la progresión de enfermedades pre-malignas a malignas sea alterada por dicha terapia. En consecuencia, no hay ninguna contraindicación para la prescripción de la TSH a mujeres que hayan tenido cáncer cervical propio o exámenes anormales y la frecuencia de estos exámenes no debe incrementarse porque se esté utilizando la TSH.

Cáncer Ovárico

El riesgo total de cáncer de ovario o se ve afectado por la terapia mediante substitución de hormonas. Sin embargo, un pequeño e insignificante incremento en la incidencia del cáncer de ovario del tipo endometroide relativamente inusual, ha sido reportado con la utilización de la TSH (34,35). La publicación de estos informes coincidió con un conocimiento creciente de este tipo histológico, y el incremento puede reflejar un mejor reconocimiento de este tipo de tumores en vez de un incremento de la incidencia de esta enfermedad. Se requiere más información adicional para esclarecer este problema.

Cáncer de Endometrio

Los riesgos de cáncer de endometrio con el empleo de estrógenos continuos o cíclicos han sido bien documentados (36, 37). El incremento del riesgo se mantiene con períodos crecientes de terapia (36), y parece continuar por muchos años luego que el tratamiento ha sido discontinuado (38). La adición de un progestágeno secuencial siempre que sea dado en una dosis adecuada y por un período adecuado en cada ciclo.

Cáncer de Mama

Una de cada 12 es el término promedio de mujeres con riesgo a desarrollar cáncer de mama. El riesgo aumenta con la edad. Existe cierta evidencia de que la función ovárica y probablemente los esteroides sexuales estén implicados en la etiología del cáncer de mama:

por ejemplo, las mujeres con menopausia prematura tienen cierta protección contra el cáncer de mama, mientras que las mujeres que pasan por una menopausia tardía están más expuestas al riesgo. La menopausia parece tener un efecto parcialmente protector sobre el riesgo de cáncer de mama.

Numerosos estudios epidemiológicos han tratado de determinar los efectos de los estrógenos exógenos, administrados en la terapia de sustitución de hormonas, sobre los riesgos de cáncer de mama. Muchos de los estudios iniciales fueron metodológicamente defectuosos. Nuestro actual conocimiento del problema proviene de estudios más recientes, mejor diseñados y controlados. En el Cuadro 4 (10-49) se muestra un resumen de los resultados obtenidos de los 10 principales estudios publicados durante los últimos 10 años. Debido a que esta información es predominantemente americana, los resultados se relacionan principalmente a los estrógenos conjugados equinos.

Se observa claramente en el Cuadro 4 que no existe un consenso sobre los efectos de la TSH en cuanto a los riesgos de cáncer de mama. Mientras que algunos estudios revelan un ligero incremento en cuanto a riesgos, otros no lo hacen. Sin embargo, la expresión de los resultados como único riesgo relativo y global (RR) puede ocultar de manera sutil asociaciones clínicamente relevantes entre los estrógenos y los riesgos de cáncer de mama; y de ahí que es muy necesario explorar los resultados más detalladamente.

Existen cuatro problemas principales que deben ser resueltos. El primero se refiere a saber si la duración del tratamiento es importante o no. La mayoría de estudios que reportan empleo de estrógenos por menos de cinco años, no han revelado un incremento significativo en los referente a riesgos. Sin embargo, un número de estudios a largo plazo ha revelado un incremento de los riesgos con el aumento de la duración de la terapia (40, 43, 44, 46, 48, 49) y viceversa; otros han fracasado en demostrar que el aumento del riesgos depende de dicha duración, aún cuando se aplique un tratamiento por 20 años (41, 45, 47).

El segundo problema se refiere al tipo de estrógenos. La información proveniente de dos estudios (32, 49) ha sido interpretada como indicadora de que el etinil estradiol incrementa el riesgo de cáncer de mama. Además, los estudios que incluyen en sus análisis a

Cuadro 4

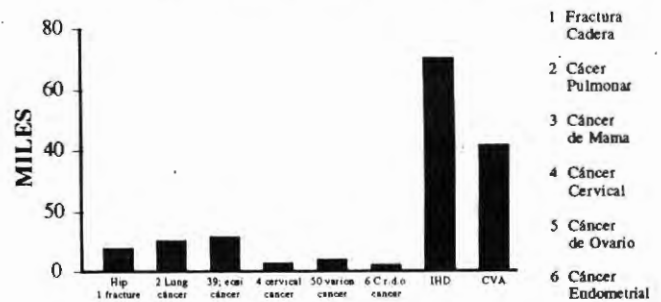
Estudios controlados sobre riesgos relativos (RR) de cáncer de mama con aplicación de TSH, publicados durante los últimos 10 años.

Autor	Ref.	Control	RR Global	Duración Efecto RR	RR FH	RR Seno Maligno
Ross 1980	(40)	Comunidades de retiro	1.1	↑ 7 > 7 años	1.2	1.6
Jick 1980	(41)	Plan de salud	3.4	Nil	—	—
Kelsey 1981	(42)	Hospital	0.9	—	1.9	1.6
Hoover 1981	(43)	Plan de salud	1.4	↑ 7 (5 años)	—	—
Hian 1984	(44)	Hospital	0.7	↑ Withuse	Nil	Nil
Kaufmann 1981	(45)	Hospital	0.8	Nil	Nil	1.1
Brinton 1986	(46)	Proyección Cáncer de seno	1.0	> 20 años	Nil	pre-HRT Nil post-HRT Nil
Wingo 1987	(47)	Población	1.0	Nil	2.2	Nil
Ewertz 1988	(48)	Población	1.36	↑ con uso	—	—
Bergkvist 1989	(49)	Población	1.1	↑ > 9 años	—	—

FH = Historia familiar

Fig. 7

Principales causas de mortalidad en mujeres de 50 años en Inglaterra y Gales [Adaptado de (56)].



pacientes expuestos el etinil estradiol son difíciles de interpretar, a menos que la información de dicho esteroide sea presentada por separado.

El tercer problema es el posible efecto en grupos de "alto riesgo"; por ejemplo, mujeres que se sabe tienen mayor riesgo al cáncer de mama (independientemente del uso de THS) debido a enfermedades clínicamente relevantes previas, como el tumor benigno de mama o por existir en su historia familiar cáncer de mama en una paciente pre-menopáusicas, pariente de primer grado. Brinton et. al. (46) observaron una incidencia creciente entre las mujeres en quienes se confirmó quirúrgicamente tenían "enfermedad benigna de mama" y posteriormente se aplicaron la terapia de sustitución de hormonas por largo plazo (más de 10 años). Sin embargo, probablemente este grupo haya incluido a

mujeres con anomalías histológicas tales como la epiteliosis con atipia y ciertas formas de hiperplasia, las que se conoce aumentan el riesgo de cáncer de mama.

Cuadro 5

Mortalidad por causa de muerte.
Adaptado de (32) con permiso

	Observado O	Estimado E	Índice O. E.
Cáncer de Mama	12	21.9	0.55
Cáncer endometrial	0	2.6	—
Cáncer ovárico	8	7.3	1.12
Enf. coronaria isquémica	20	42.04	0.48
A C V	14	21.64	0.65
Suicidio	11	4.34	2.53
Todas las causas	124	212.5	0.58

Por lo cual, estos resultados simplemente reflejarían una expresión de la historia natural de esta condición. Y viceversa, Brinton también observó que las mujeres que desarrollan enfermedades benignas de mama después de haber iniciado la aplicación de la TSH no incrementaron los riesgos de cáncer de mama, aún cuando la TSH fuese prescrita por un período mayor de 10 años. Generalmente, se acepta el hecho de que las mujeres que han tenido parientes de primer grado premenopáusicas con cáncer de mama, estén más propensas a este mal. Sin embargo, no existe consenso respecto a que la TSH incremente este riesgo a futuro. En dos estudios (42, 47) se observó un incremento del riesgo de cáncer de mama en dichas mujeres, pero en otros tres estudios (44, 46) no se halló nada.

El cuarto problema es el efecto de los progestágenos en el tejido mamario. Pese a que los progestágenos ejercen acciones anti-mitóticas en el endometrio, parece que éstos no producen el mismo efecto sobre el tejido mamario. En verdad podría haber un efecto contrario (50). Bergkvist et al. (49) observaron un cuádruple incremento en cuanto a riesgos de cáncer de mama con regímenes combinados de estrógenos y progestágenos, pero el número de estos grupos era muy pequeño.

Todavía se desconocen los reales efectos de los progestágenos sobre el tejido mamario. En una conferencia reciente, el consenso estableció que no existía evidencia alguna que indique a que los progestágenos tengan un rol protector sobre el tejido mamario, por lo cual, éstos no se requieren para las mujeres histerectomizadas (33).

En resumen, 5 años de empleo de la TSH no ha estado asociado con un aumento significativo en cuanto a riesgos de cáncer de mama. Las terapias a largo plazo (de más de 10 años) pueden estar asociadas a un incremento en el riesgo, aunque esto sea discutible. Diversos subgrupos, tales como los que sufren de ciertos tipos de enfermedades benignas de mama así como con historias familiares relevantes, podrían estar bajo riesgos mayores de no ser por la controversial información existente.

ANÁLISIS DE LOS RIESGOS/BENEFICIOS

Diversos análisis hipotéticos del balance entre los riesgos y los beneficios han sido realizados (51-53). Estos demuestran que la TSH es beneficiosa tanto en términos de costos financieros como de índices globales de mortalidad. Sin embargo, debido a la prevalencia de enfermedades cardiovasculares (Fig. 7) aún una pequeña reducción en la incidencia de infarto de miocardio y de apoplejías, debidas a la TSH, podrá dominar en dichos cálculos.

El estudio epidemiológico, establecido por el Consejo de Investigaciones Médicas, informó que el uso por 5 años de TSH redujo la mortalidad global (todas las causas) en un 42%, comparándola a los índices nacionales (Cuadro 5) (32). Los pacientes en este análisis se sometieron a una amplia gama de preparados de TSH y muchos de ellos bajo regímenes combinados de estrógenos con progestágenos. Es necesario realizar mayores investigaciones, debido a que ésta es la única información publicada sobre las consecuencias a largo plazo de la TSH combinada.

La mortalidad proveniente del cáncer de mama resultó ser menor que la esperada. Sin embargo, la incidencia fue más elevada que lo esperado, lo que puede reflejar un efecto de las drogas o una tasa creciente de diagnósticos debidos a una vigilancia más cercana en las usuarias de la TSH. Falta observar si el

seguimiento a largo plazo mostrará una mortalidad más elevada. No hubieron casos fatales de cáncer de endometrio, pese a que se presentaron más casos que los esperados. En estas mujeres los análisis de las prescripciones de la TSH revelaron que todas habían estado tomando estrógenos únicamente o progestágenos tanto en dosis inadecuadas como por períodos inadecuados cada mes. El ligero incremento en la mortalidad por cáncer de ovario fue explicado por la inclusión inicial de dos casos, los cuales en exámenes histológicos independientes probaron ser los depósitos secundarios de cáncer primario de colon. La disminución del 50% observada en los riesgos a enfermedades coronarias isquémicas es de especial importancia y sugiere que la adición de progestágenos cada ciclo no reducirá los beneficios cardiovasculares de los estrógenos. Beneficios similares fueron observados para las apoplejías y otras enfermedades cardiovasculares. La creciente mortalidad observada por suicidios puede deberse a la selección sesgada, debido a que siete de ellos 11 pacientes tuvieron historia psiquiátrica previa.

CONCLUSION

La información acerca de las consecuencias de la menopausia no tratada, especialmente los riesgos de enfermedades arteriales y la osteoporosis, debe estar completamente al alcance de las mujeres. Los beneficios potenciales a largo plazo de la terapia mediante sustitución de hormonas TSH son considerables. Esta terapia reduce substancialmente la morbilidad y la mortalidad, principalmente debido al efecto que ejerce sobre la osteoporosis y especialmente sobre las enfermedades cardiovasculares. Siempre que sea prescrita correcta, con progestágenos secuenciales por 12 días cada ciclo, esta terapia no incrementa los riesgos de cáncer de endometrio a largo plazo. Existe preocupación en cuanto a que el uso por largo plazo (más de 10 años) pueda desembocar en un incremento del riesgo de cáncer de mama, pero la información al respecto aún no está muy clara.

La mujer será la única en decidir si adoptará la TSH o no. Pensamos que muchas mujeres no tienen la oportunidad de realizar una elección segura, debido a que no se les ha brindado toda la información apropiada.

REFERENCIAS

1. Jensen, J., Christiansen, C., Boesen, J., et al. (1982) Epidemiología de la espina postmenopáusica y fracturas de huesos mayores: Una propuesta unificadora hacia la osteoporosis postmenopáusica. *Ortopedia Clínica e Investigaciones Relaciones*, 166, 75-81.
2. Cooper, C. (1990) ¿Quién desarrollará la osteoporosis? En: *Osteoporosis* (ed. R. Smith), pp. 163-171. Colegio Real de Médicos, Londres.
3. Purdee, D. W. (1988) Huesos rotos como un problema ginecológico. *Periódico Británico de Obstetricia y Ginecología*, 95, 737-739.
4. Melton, L. J. III & Riggs, B. I., (1983) Epidemiología de fracturas según la edad. En: *Síndrome Osteoporósico*, (ed. L. L. Avioli), pp. 45-72 Grune y Stratton, Nueva York.
5. Stevenson, J. C., Lees, B., Devenport, M., Cust, M. P. & Gangar, K. F. (1989) Determinación de densidad ósea en mujeres normales; factores de riesgo para osteoporosis futura? *Periódico Médico Británico*, 298, 924-928.
6. Stevenson, J. C., Lees, B., Banks, J. M. & Whitehead, M. I. (1987) Evaluación de opciones terapéuticas para la prevención de pérdida ósea. En: *Osteoporosis 1987* (eds. C. Christiansen, J. S. Johansen & B. J. Riis), pp. 489-493. Copenhagen: Osteopress ApS.