

## ORIGINALES

# Tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia y mortalidad

**J. López-Olmos**

Unidad de Menopausia. Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

**ABSTRACT**

We present 5 cases of mortality with HRT (0.61%) in a personal series of 810 women treated over 8 years.

The mean age was 58.2 years (range, 52-68). The mean age at the menopause was 47.6 years (range, 43-54). The mean duration of treatment was (6.8) years (range, 4-9). The causes of death were: acute respiratory failure following acute necrohaemorrhagic pancreatitis; stomach cancer with multiple metastases; lung cancer with bone metastases; severe pancytopenia and shock secondary to Metotrexate treatment; and a breast cancer with multiple metastases. The last case is the only one that we can relate to HRT. We reviewed mortality with HRT particularly related to breast cancer risk.

**INTRODUCCIÓN**

Actualmente la mujer, con una esperanza de vida de 80 años, vive un tercio de su vida después de la menopausia. La prevención del deterioro rápido de huesos, arterias, cerebro y otros tejidos dependientes de estrógenos puede forjarse hoy con el tratamiento hormonal sustitutivo (THS)<sup>1</sup>. Con la menopausia comienza el envejecimiento, la disminución de la capacidad física y el aumento de problemas médicos.

El THS alivia los sofocos, da protección frente a la osteoporosis (pérdida acelerada de masa ósea) y reduce en un 50-60% el riesgo de fracturas osteoporóticas. Tiene un efecto beneficioso en el metabolismo lipoproteico y en la pared vascular, y disminuye la enfermedad coronaria. Produce vasodilatación intrínseca y efecto antioxidante. Inhibe la acumulación de colesterol LDL en la pared arterial. Produce aumento de colesterol HDL, disminución de colesterol LDL y aumento del flujo coronario<sup>2</sup>. El THS disminuye el riesgo relativo

(RR) de muerte por infarto de miocardio (RR = 0,59) y de enfermedad cardiovascular (RR = 0,5).

Otros beneficios son la prevención de la atrofia de vagina, tracto genitourinario, piel y mucosa oral. También influye sobre los cambios de humor, los cambios sexuales, la pérdida de libido, etc.

Pero también hay complicaciones, como el cáncer de mama. Si la tasa normal de frecuencia es 1/10, pasa a ser de 1,5/10 con THS de más de 15 años de duración. Aun así, la tasa de supervivencia es mayor con THS (20-40%) que sin THS, ya que la enfermedad se detecta en fase más precoz y presenta mejor pronóstico<sup>3</sup>, pues hay mayor vigilancia, mayor cuidado (más controles mamográficos); en definitiva, mejora la atención médica.

Aunque hay confusión sobre el tema, hoy se acepta que el cáncer de mama aumenta el riesgo en un 6-9% con el uso de THS por un período superior a 5 años. Por ello no debe instaurarse en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, y si se someten a THS, hay de hacer controles exhaustivos<sup>4</sup>.

Al comparar características de usuarias y no usuarias de THS para determinar el estado de salud previo al tratamiento<sup>5</sup>, se vio que había un perfil de mayor riesgo cardiovascular en las que usaban THS que en las que no lo usaron. Tenían mejor perfil cardiovascular en cuanto a factores de riesgo: aumento de colesterol HDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), disminución de insulina, disminución de la presión arterial sistólica y diastólica, de apolipoproteína B, y de peso. Tenían un mejor nivel de educación y realizaban más ejercicio, aunque tomaban más alcohol, pero su personalidad era mayormente del grupo A, con más estrés, que es un factor de riesgo de angina de pecho, pero no de infarto o de muerte súbita. Es decir, parte del beneficio del THS con estrógenos se debe a características preexistentes en la mujer. A una mujer de bajo nivel educativo y obesa, con riesgo de enfermedad coronaria, se le receta con menos frecuencia THS.

En un estudio epidemiológico y de estimación de impacto del THS en la incidencia de enfermedad<sup>6</sup>, se-

---

Aceptado para su publicación el 13 de diciembre de 2003.

gún un modelo matemático, para comprobar el efecto del THS en la esperanza de vida en la mujer posmenopáusica con riesgo de enfermedad cardíaca, cáncer de mama y fractura de cadera, se vio que el THS aumenta la esperanza de vida en la posmenopausia inicial en 3 años (41 meses), dependiendo de los factores de riesgo de enfermedad coronaria y de cáncer de mama, por lo que se recomienda el amplio uso del THS.

Se da cáncer de mama en 1/8 mujeres, frente a enfermedad coronaria en 1/2 mujeres posmenopáusicas. En Estados Unidos ello supone 43.000 muertes/año por cáncer de mama, frente a 233.000 muertes/año por enfermedad coronaria y 65.000 muertes/año por fractura de cadera. En cuanto al RR, para la enfermedad coronaria es de 0,60; para el cáncer de mama con más de 2 años de uso de THS, de 1,14; con 2-5 años de uso de THS, de 1,20; con 5-10 años de uso de THS, de 1,46, y con más de 10 años de uso de THS, de 1,46 (sin diferencias entre el tratamiento con estrógenos solos [E] y el de estrógenos y progestágenos [E+P]). Para fractura de cadera, RR = 0,46.

La mortalidad al primer año, con enfermedad coronaria, es del 0,096%; con cáncer de mama, del 0,047%, y con fractura de cadera, del 0,17%. La mortalidad en el cáncer de mama con THS es un 26% menor que sin THS. El THS no aumenta la esperanza de vida con alto riesgo de cáncer de mama y bajo riesgo de enfermedad coronaria. La otra conclusión es que la decisión final para recibir o no THS siempre es de la paciente.

En este trabajo analizamos la relación entre THS en la menopausia y las causas de mortalidad en 5 casos, en esta serie personal de 810 mujeres tratadas en 8 años, y revisamos la literatura sobre mortalidad, uso de THS a largo plazo, prevención de la enfermedad y prolongación de la vida y, en particular, relación con el cáncer de mama, incidencia y pronóstico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En la unidad de menopausia del servicio de ginecología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, a lo largo de 8 años (1995 a 2002) hemos tratado un total de 810 mujeres. Aunque el autor comenzó su trabajo en dicha unidad en 1994, no se ha incluido en este estudio los datos de dicho año debido a que no estaban informatizados. Precisamente en 1995 la consulta pasó a ser una vez por semana, en vez de 2 veces por semana como ocurría en 1994. Esto explica, como se verá más adelante, que la población de la consulta fuera muy estable, con pocas nuevas primeras visitas. Por ello ese grueso de población habitual que iba creciendo poco a poco es el que se controlaba y trataba

anualmente. Esto ha permitido a lo largo de estos 8 años el estrecho conocimiento sobre las pacientes y sus necesidades, y la suficiente confianza de ellas hacia nosotros para revelarnos problemas íntimos y familiares, y hacernos partícipes de una relación amistosa, en muchos casos no sólo a nivel profesional.

Por otra parte, la relación médico-paciente, en estas condiciones, supone una serie de ventajas. Para la paciente, contar con un profesional bien dispuesto a atenderla y resolverle sus problemas, incluso de urgencia (p. ej., sangrados), el mismo día de la consulta, sin tener que esperar nueva cita. Ese saberse bien atendida contribuye en gran medida al buen cumplimiento por parte de estas pacientes del tratamiento propuesto (la tasa de abandono es muy baja en nuestra serie).

Para el médico, contar con el aprecio de las pacientes es un buen pago, pero también saber que el esfuerzo que uno hace en «dirigir» sus cuidados de salud en este campo es agradecido con el cumplimiento en el tratamiento y con la confianza debida.

En este trabajo analizamos la relación del THS de la menopausia y las causas de mortalidad en 5 casos, en esta serie personal de 810 mujeres tratadas durante 8 años. Para el estudio estadístico, los datos cuantitativos se expresan en rango, media y desviación estándar. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes. Los datos de frecuencia se expresan en diagrama de barras.

La sistemática seguida fue: tras la anamnesis se practicó una exploración ginecológica con toma de muestra para citología cervicovaginal y biopsia endometrial (si se podía), ecografía transvaginal y palpación de mamas. Luego se solicitaban mamografías y analítica general, y en ocasiones densitometría ósea, que se practicaba en otro hospital.

## RESULTADOS

En la tabla I se presenta el total de la serie, 810 mujeres; en 476 (58,76%) de ellas hubo menopausia natural; en 259 (31,97%), menopausia quirúrgica, y en 75 (9,25%), menopausia precoz.

En la tabla II se presentan los casos especiales de la serie (con diagnóstico previo a la instauración de THS). Son 74 casos (9,93%). De entre ellos destacan el cáncer de mama, con 15 casos (20,27%) (todo tipo de cánceres, 35 casos o 47,29%); la osteoporosis, con 13 casos (17,56%), y la enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, con 12 casos (16,21%).

En la tabla III se presenta la distribución de primeras visitas y visitas de control en los años 1995-2002. El año de más afluencia fue 2001, con 678 visitas. En el diagrama de barras de la figura 1 se consideran los mismos datos.

TABLA I. Tipo de menopausia

Menopausia natural	476
Menopausia quirúrgica	259
Menopausia precoz	75
Total	810

TABLA II. Casos especiales de menopausia, con diagnóstico previo al THS

CASO	N	%
Cáncer de mama	15	20,27
Cáncer de ovario	2	2,70
Cáncer de cérvix	1	1,35
Cáncer de vejiga	1	1,35
Cáncer de ano	1	1,35
Cáncer de recto	2	2,70
Cáncer de sigma	1	1,35
Fístula rectovaginal	1	1,35
Cardiopatía isquémica	3	4,05
Nefrectomía	1	1,35
Hepatopatía	3	4,05
Poliomielitis	2	2,70
Lesión medular	1	1,35
Esclerosis múltiple	1	1,35
Miastenia grave	1	1,35
Esclerodermia	1	1,35
Gammapatía monoclonal	1	1,35
Lupus eritematoso sistémico	2	2,70
Síndrome de Sjögren	1	1,35
Enfermedad de Hodgkin	7	9,46
Linfomas no Hodgkin	5	6,76
Virus de la inmunodeficiencia humana	1	1,35
Síndrome de Turner	2	2,70
Osteoporosis	13	17,57
Demencia senil tipo Alzheimer	5	6,76
Total	74	100,00

En la tabla IV se presentan 5 casos de mortalidad y THS (0,61%). La edad media fue de 58,2 años (rango, 52-68); la paridad media, de 2,4 (rango, 2-3); la edad media a la menarquía, de 14 años, y la

TABLA III. Menopausia: distribución de primeras visitas y visitas de control (1995-2002)

AÑO	PRIMERAS VISITAS	REVISIONES	TOTAL
1995	16	606	622
1996	16	603	619
1997	24	544	568
1998	28	533	561
1999	26	524	550
2000	33	589	622
2001	49	629	678
2002	26	602	628

edad media a la menopausia, de 47,6 años (rango, 43-54). El tiempo medio de tratamiento con THS fue de 6,8 años (rango, 4-9 años). En estos casos, al principio de la menopausia el THS se administró en forma de combinado cíclico E+P (excepto en los casos de menopausia quirúrgica, en que únicamente era estrogénico). Se recetaron parches de estradiol 17 B (Estraderm®, Evopad®) o gel de estradiol (Oestraxin®), y gestágenos en comprimidos: medrogestrona (Colpro®), acetato de medroxiprogesterona (Progevera®). Posteriormente, en años sucesivos, se pasó a la pauta combinada continua.

## CASO 1

Mujer de 60 años, sin patología ginecológica, con menopausia a los 46 años. THS de 9 años de duración. Presentó una pancreatitis aguda necrohemorrágica de origen biliar. Amilasemia de 3.947 U/l, con amilasuria. En la ecografía se detectó colelitiasis múltiple. Hubo aumento de transaminasas, hipocalcemia y acidosis metabólica. Hemoconcentración (hematócrito, 50%). Oligoanuria de 300 ml. La radiografía de tórax mostró derrame pleural bilateral. La causa de la muerte fue insuficiencia respiratoria.

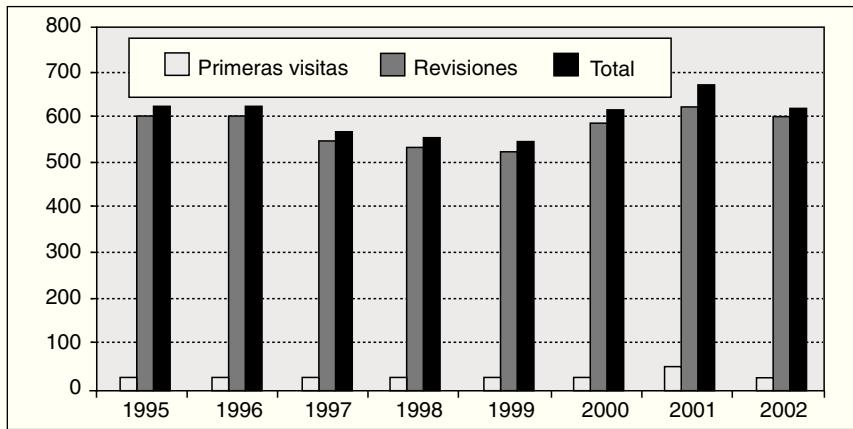


Fig. 1. Estudio de la menopausia (1995-2002)

TABLA IV. THS y causas de mortalidad

CASO	EDAD	GPA	EM	EM	AM	AQ	PATOLOGÍA GINECOLÓGICA	AÑOS THS	CAUSA DE MUERTE
1	60	220	–	46	–		Fisura anal	No	9 Estraderm® + Colpro® Varices
2	52	330	–	43	No		Hernia inguinal derecha	Mioma subseroso de 44 mm cara posterior	7 Estraderm® + Progevera® Metástasis en L4 por carcinoma
3	68	220	14	54	Hipotiroidismo Artritis reumatoide Bronquitis asmática Úlcera miembro inferior derecho	No		No	7 Estraderm® + Colpro® Pancitopenia secundaria a tratamiento con metotrexato, anemia aplásica, SDRA
4	59	220	14	50	HTA	HT + 2A	UM	7 Oestraclín®, luego Evopad®	Pancitopenia severa y shock Cáncer de mama Metastasis pulmonares hepáticas, cerebrales
5	52	330	14	45	No		Cáncer de estómago Adenocarcinoma tubular Gastrectomía subtotal	UGQ UG + ablación endometrial	4 Evopad® + Colpro® Adenocarcinoma de estómago Metástasis pulmonares, abdominales, subcutáneas

GPA: gestaciones, partos, abortos; Em: edad de la menarquía; EM: edad de la menopausia; AM: antecedentes médicos; AQ: antecedentes quirúrgicos; THS: tratamiento hormonal sustitutivo; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; HTA: hipertensión arterial; HT+2A: histerectomía total + doble anexectomía; UM: útero miomatoso; HGQ: hiperplasia de la glándula quística; HQ: histeroscopia quirúrgica.

## CASO 2

Mujer de 52 años, con menopausia a los 43 años. THS de 7 años de duración. Presentaba dolor lumbar con irradiación a las ingles e impotencia funcional en los miembros inferiores. En la radiografía de raíces lumbar se detectó destrucción parcial del cuerpo vertebral anterior en L4. La biopsia ósea resultó positiva para células malignas de estirpe epitelial. Metástasis por carcinoma. En la tomografía computarizada (TC) se detectaron nódulos pulmonares de 18–14 mm en el lóbulo superior derecho. Adenopatías mediastínicas y precarinales, la mayor de 2 cm. En definitiva, cáncer de pulmón. Recibió radioterapia y quimioterapia. Falleció por progresión de la enfermedad.

## CASO 3

Mujer de 68 años, con menopausia a los 54 años. THS de 7 años de duración. Antecedentes de hipotiroidismo, artritis reumatoide, bronquitis asmática y úlcera en el miembro inferior derecho. Por su artritis reumatoide recibía tratamiento con corticoides y metotrexato. Presentó pancitopenia secundaria al metotrexato y sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*, con síndrome de dis-

trés respiratorio del adulto. Anemia aplásica y shock. Causa de la muerte: pancitopenia y shock.

## CASO 4

Mujer de 59 años, con menopausia quirúrgica, histerectomía total y doble anexectomía por útero miomatoso. THS de 7 años de duración, con gel o parches de estradiol. En un mes de evolución notó un nódulo mamario. En las mamografías era un nódulo de bordes mal definidos, con microcalcificaciones, en el cuadrante superoexterno (CSE) de la mama izquierda, sugestivo de malignidad. En la ecografía se detectó un nódulo mal definido de 23–11 mm, con dos adenopatías en el área axilar de 8 mm cada una. En la biopsia se evidenció un cáncer ductal infiltrante.

Se practicó quimioterapia preoperatoria, con 3 ciclos de FEC 75 (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclosfamida), y luego cuadrandectomía y linfadenectomía axilar. Posteriormente recibió quimioterapia, radioterapia y tamoxifeno. Había cáncer en 16/23 adenopatías, todas de menos de 2 cm, con extensión extracapsular en alguna de ellas. Se clasificó como pT2, N16+/23. Había receptores de estrógenos (RE) negativos y receptores de progesterona (RPg) positivos.

vos. Recibió una segunda línea de quimioterapia con Taxol® y Navelbina®. En la resonancia magnética (RM) se detectaron metástasis cerebrales, y se aplicó radioterapia externa. Se visualizó derrame pleural, masa hipodensa en la base pleural izquierda y atelectasia, con metástasis pulmonares y metástasis hepáticas. Falleció por insuficiencia cardiorrespiratoria.

### CASO 5

Mujer de 52 años, con menopausia a los 45 años. THS de 4 años de duración. Cuatro años antes había tenido un cáncer de estómago, adenocarcinoma tubular medianamente diferenciado, que infiltraba la serosa pero no llegaba a peritoneo, pT2, N1. Se le practicó una gastrectomía subtotal tipo Billroth II. En el período intermedio se le practicó histeroscopia quirúrgica y ablación endometrial por hiperplasia glanduloquística en la biopsia endometrial. Presentó ansiedad-depresión, náuseas y vómitos, disfagia, dispepsia, dolor abdominal, debilidad general y caquexia. Recibió quimioterapia, 3 ciclos de FAM. Murió a resultados de la progresión de la enfermedad, con metástasis abdominales (retroperitoneo y páncreas) y subcutáneas (en ambos vacíos y mesogastrio), y múltiples nódulos pulmonares bilaterales de distintos tamaños. En la anatomía patológica se detectaron células malignas de adenocarcinoma.

De los 5 casos, sólo el caso 4, de cáncer de mama, puede considerarse relacionado con el THS; la evolución fue progresiva, rápida y fatal. Curiosamente, había sido sometida a THS durante 7 años, con controles mamográficos anuales. El año anterior a la aparición del cáncer las mamografías eran completamente normales.

### DISCUSIÓN

El THS disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular pero aumenta el de cáncer hormonodependiente. Al obtener datos de 22 estudios con 4.124 mujeres<sup>7</sup> en los que se relacionaba enfermedad cardiovascular y cáncer, y comparar con placebo o sin THS, se vio que la *odds ratio* (OR) para la enfermedad cardiovascular sin embolia pulmonar ni trombosis venosa profunda era de 1,39, pero para la enfermedad cardiovascular con embolia pulmonar y trombosis venosa profunda era de 1,64. Como conclusión, el THS no previene los eventos cardiovasculares. En este estudio se consideraban los efectos a corto plazo. A largo plazo, los resultados pueden ser diferentes. Y respecto a los casos de cáncer, como se trataba de cifras bajas, no se pueden sacar conclusiones. El cáncer de mama detectado pronto tras el tratamiento está rela-

cionado con el tratamiento, pero resulta de la promoción o de la activación de un cáncer preexistente. El efecto carcinogénico propiamente dicho se produce en años o décadas.

En la cirugía intracoronaria, después de una angioplastia con balón, el remodelado de los vasos es el factor más importante en la reestenosis, la proliferación de la íntima. Los estrógenos ejercen un efecto antiproliferativo, y por ello se debe continuar el THS estrogénico después de la intervención<sup>8</sup>.

En el estudio HERS II (Heart Estrogen-progestin Replacement Study)<sup>9</sup> se relacionaron tromboembolias, cirugía del tracto biliar, cáncer, fracturas y mortalidad. Las conclusiones fueron que con tratamiento de 6,8 años con estrógenos conjugados equinos (ECE) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) en ancianas con enfermedad coronaria, la tasa de tromboembolia venosa y de cirugía del tracto biliar aumentó, y no fue favorable en la enfermedad cardiovascular, las fracturas o la muerte. Hubo 261 muertes con THS, frente a 239 muertes con placebo.

Centrándonos en el cáncer de mama, para Bergkvist et al<sup>10</sup> hay un curso más favorable en pacientes de más de 50 años al diagnóstico ( $p < 0,01$ ). No se detecta relación entre el tiempo de uso de THS al diagnóstico y la supervivencia, pero es posible que el THS exógeno afecte a la supervivencia en mujeres con cáncer de mama. Se detecta un débil aumento de riesgo de cáncer de mama con largo tiempo de uso. El seguimiento fue de 9 años, con 261 mujeres con cáncer de mama y THS, frente a una cohorte de 6.617 mujeres con cáncer de mama sin THS. El cáncer de mama con tratamiento estrogénico se diagnostica en estadio más precoz, debido al mayor grado de vigilancia.

Para Strickland et al<sup>11</sup>, el uso de estrógenos en la posmenopausia no compromete la supervivencia de la mujer con cáncer de mama, sino que éstas viven más, con un resultado de 143 meses en usuarias de THS frente a 84 meses en no usuarias, pero no había diferencias significativas según el estadio de la enfermedad al diagnóstico. En no usuarias, el estadio era mayor ( $p < 0,05$ ). Los predictores de supervivencia fueron: estadio,  $p = 0,0001$ ; ganglios positivos,  $p = 0,0003$ , y uso de estrógenos,  $p = 0,058$ .

En mujeres de 50-64 años, comparando en un estudio de casos y controles de Stanford et al<sup>12</sup>, 537 casos de cáncer de mama y 492 mujeres sin cáncer de mama de controles, el uso de THS abarcaba el 57,6% de casos de cáncer de mama y el 61% de casos sin cáncer de mama. La OR fue 0,9. Y el riesgo de cáncer de mama disminuía con 8 años o más de uso de THS (OR = 0,4). El THS no aumenta el riesgo de cáncer de mama: lo que pasa es que con THS la aparición del

cáncer de mama es anterior: sin THS, de 17,6 años; con THS-estrogénica, de 13,2 años, y con THS (E+P), de 8,5 años.

En cambio, Colditz et al<sup>13</sup>, con un estudio de 1.935 casos de cáncer de mama en la posmenopausia y seguimiento de 725.550 personas-año, concluyen que el RR del cáncer de mama aumenta con el uso de estrógenos solos (RR = 1,32) y con E+P (RR = 1,41), cifras significativas en comparación con no usuarias. Con un uso de 5 años a 9 años, RR = 1,46, y de 10 años o más, RR = 1,76. El riesgo es superior en mujeres mayores de 60-64 años (RR = 1,71). En cuanto al riesgo de muerte por cáncer de mama, RR = 1,45 con 5 o más años de toma de estrógenos. El progestágeno añadido al estrógeno no reduce el riesgo de cáncer de mama en la mujer posmenopáusica. El aumento de riesgo en mujeres mayores sugiere adecuar el tratamiento a cada paciente según la tasa de beneficio/riesgo. En las pacientes obesas hay más riesgo de cáncer y de mortalidad.

El cáncer de mama aumenta con la edad y es más frecuente en la premenopausia que en la posmenopausia, pero el 75% de los casos se dan después de los 50 años<sup>14</sup>. Hay algunos factores que influyen, como la menarquía precoz, la menopausia tardía, el primer hijo tardío o la no gestación, así como antecedentes familiares en madre o hermana, etc. Con el THS combinado hay un aumento de riesgo pequeño, RR = 1,46, con un uso de 5-9 años. El riesgo de muerte es de 1,45 con THS de 5 años o más, pero hay mejor pronóstico y menor mortalidad si se compara con las pacientes sin THS en igual estadio. No hay datos con estradiol transdérmico (que es el que nosotros utilizamos). Deben realizarse mamografías anuales. Concedora de los riesgos, la decisión final es de la paciente.

Respecto a la mortalidad, Hunt et al<sup>15</sup>, en una cohorte de 4.544 mujeres con THS de 21 clínicas de menopausia, con una media de uso de 67 meses y con el 43% de E+P, la tasa de mortalidad fue menor de la esperada (RR = 0,58) y menor por causa específica, excepto en cáncer de ovario (RR = 1,43) y en el suicidio (RR = 2,53). Con uso de THS al menos durante 1 año, hubo 50 casos de cáncer de mama (RR = 1,59). Aunque se produjeron muchos cambios de preparado hormonal, el etinilestradiol tiene un efecto indeseable en la mama. Hubo 20 casos de cáncer con THS de más de 5 años, 20 casos con THS de 5-9 años y 10 casos con THS de 10 años o más. Se dieron más casos de cáncer de mama en mujeres con histerectomía total más anexectomía, y menos con útero intacto. La doble anexectomía protege del cáncer de mama. Hay más cáncer de mama a partir de 2 años o 30 meses de la histerectomía.

Criqui et al<sup>16</sup> estudiaron la asociación de estrógenos y mortalidad por enfermedad cardiovascular, enfer-

medad coronaria, cáncer y todas las causas en una cohorte de 1.868 mujeres de 50-79 años y 12 años de seguimiento. De ellas, 734 utilizaban estrógenos y 1.134 prescindían de ellos. El THS protege, ya que la mortalidad por toda causa fue del 14,9% frente al 21,5% (RR = 0,69). Tras el ajuste por edad, presión arterial sistólica, clase social, colesterol, glucosa, índice de masa corporal (IMC) y tabaco, el RR fue del 0,79. El estrógeno protege, pero la mortalidad por enfermedad cardiovascular y coronaria depende del hábito de fumar. La mortalidad por cáncer aumenta en las fumadoras, y es del doble que en no fumadoras. Se detecta disminución de la mortalidad con estrógenos a 9 años de seguimiento. Hubo 95 muertes con uso de estrógenos, frente a 269 muertes sin utilizarlos (RR = 0,69).

Grady et al<sup>17</sup> recomiendan THS en mujeres con histerectomía y en enfermedad coronaria o alto riesgo de padecerla. Se basan, de forma general, en los siguientes datos:

1. Para el cáncer de mama: 10% de probabilidad, mortalidad del 3%, media de edad de 69 años. RR con estrógenos de menos de 5 años, 1,01; de más de 8 años, 1,25; de más de 15 años, 1,6. RR de mortalidad por cáncer de mama, 1,11. Con E+P aumenta el riesgo: RR = 1,25-2.

2. Para la enfermedad coronaria, primera causa de muerte en la posmenopausia. Probabilidad del 46%. Mortalidad del 31%. Edad media a la muerte, 74 años. Es una enfermedad crónica y progresiva (RR = 0,65), pero el riesgo disminuye en un 35% con estrógenos: más de 15 años, RR = 0,5; menos de 3 años, RR = 0,9. RR de muerte = 0,63. Con E+P, RR = 0,65-0,80.

3. Para la fractura de cadera osteoporótica, 15% de probabilidad. Mortalidad del 1,5%. Media de edad, 79 años (RR = 0,75). Disminuye el riesgo en un 25%. En relación con el aumento de duración, uso de menos de 10 años, RR = 0,5. Tras dejar el tratamiento, el RR vuelve a 0,8-1 (se necesita un uso prolongado). Con E+P, el RR posiblemente sea igual.

El THS aumenta la vida un promedio de un año. A largo plazo, sin tratamiento con THS, los años de vida son 82,8; con estrógenos, 83,7, y con E+P, 83,8.

En el estudio prospectivo de Folsom et al<sup>18</sup> sobre THS y mortalidad e incidencia de enfermedad en 40.000 mujeres posmenopáusicas durante 6 años, los resultados fueron: RR de mortalidad = 0,8 (menor); RR de mortalidad por enfermedad coronaria = 0,74 (menor); RR de incidencia de cáncer de endometrio = 4,3; RR de cáncer de mama = 1,23; RR de cáncer de colon = 0,72; RR de fractura de cadera = 0,53. Se

comparaban 4.356 mujeres con THS y 25.275 sin THS. Con THS eran más jóvenes, bebedoras de alcohol, casadas, no obesas y no diabéticas. El cáncer de mama mostraba una incidencia 20% mayor, pero no estadísticamente significativa. Hubo reducción de riesgo en los otros tipos de cáncer. El uso por largo tiempo del THS no da beneficio sobre uso a corto plazo en muchas enfermedades, excepto en el cáncer de endometrio y en las fracturas, en que es estadísticamente significativo.

En el estudio sueco de Persson et al<sup>19</sup>, con una cohorte de 22.597 mujeres con THS y 13 años de seguimiento, hubo 2.330 casos de cáncer y 848 muertes. Las conclusiones fueron:

1. Con THS (E+P) el riesgo de cáncer de mama a 10 años aumenta (RR = 1,4).
2. El riesgo de cáncer de endometrio aumenta (RR = 5) con estrógenos solos; con E+P, el riesgo no aumenta.
3. El riesgo de cáncer del tracto biliar y colon disminuye en un 40% (efecto protector).
4. El THS no tiene relación con el aumento de mortalidad.

En el estudio de Ettinger et al<sup>20</sup>, en el que se comparaban usuarias de estrógenos (232, uso 5 años) y no usuarias (222), hubo una disminución significativa de toda causa de muerte en usuarias (RR = 0,54). Disminuyó más en la muerte por enfermedad coronaria (RR = 0,40) y en otras enfermedades cardiovasculares (RR = 0,27). El riesgo de muerte por cáncer (RR = 0,85) fue similar en ambos grupos. Las usuarias tuvieron mayor riesgo de cáncer de mama (RR = 1,89) y menor riesgo de cáncer de pulmón (RR = 0,22).

Grodstein et al<sup>21</sup> también analizan la relación THS y mortalidad en el Nurses Health Study, el estudio de las enfermeras, que en los datos de base en 1976 tenía 30-55 años, y se siguen hasta el año 1992 y sucesivos. Hubo 3.637 muertes entre 1976 y 1994: 461 por enfermedad coronaria, 1.985 por cáncer y 425 por cáncer de mama. Las conclusiones son: las usuarias tienen bajo riesgo de muerte (RR = 0,63) frente a no usuarias. Con uso durante largo tiempo de THS, el beneficio disminuye (RR = 0,80) tras 10 años o más, por aumento de mortalidad por cáncer de mama con largo tiempo de THS. Con hormonas baja la mortalidad, beneficio que se advierte sobre todo para la enfermedad coronaria, pero desaparece a los 5 años de finalizar el tratamiento. Después de 10 años de uso, el beneficio se atenúa. En cambio, el cáncer de mama aumenta en un 43% a los 10 años. El uso de hormonas debe considerarse en cada caso. Hay que basarse en la mortalidad, en la calidad de vida y en la supervivencia con cáncer de mama.

En mujeres de 65 años o más, Cauley et al<sup>22</sup> estudian sobre un total de 9.704 mujeres, 1.258 (14,1%) con THS a base de estrógenos al menos durante 1 año, y con un seguimiento de 6 años. El RR de muerte fue de 0,69 en usuarias y de 0,79 en antiguas usuarias, mejoría que se atribuye a la disminución de muertes por enfermedad cardiovascular. El efecto protector en la mortalidad de THS a base de estrógenos es mayor en mujeres de hasta 75 años (RR = 0,55) que en las de 75-84 años (RR = 0,93) y de más de 85 años (RR = 1,33). Murieron 1.054 mujeres (11,8%): 415 por enfermedad cardiovascular, 215 por enfermedad coronaria, 367 por cáncer y 39 por cáncer de mama. La tasa de mortalidad ajustada por 1.000 mujeres-año fue: no usuarias, 19,8; antiguas usuarias, 16,1, y usuarias, 15,4. Las mujeres con THS a base de estrógenos tenían un estilo de vida más saludable (nivel de educación alto, IMC reducido, más ejercicio, menos tabaco, consumo de alcohol más moderado) y menor riesgo de muerte por ese motivo.

Panico et al<sup>23</sup> observan que la esperanza de vida con THS varía en los distintos países; estudian el THS de 10 años de duración, los beneficios y riesgos, y en un estudio de cohortes contemplan la mortalidad a 20 años en 8 países. Así, en países como España, Italia o Francia hay un bajo riesgo acumulativo de muerte por isquemia cardíaca y alto por cáncer de mama. En cambio, en Estados Unidos hay gran mortalidad por isquemia cardíaca. En los países latinos no hay beneficio para la esperanza de vida con THS a largo plazo. En Estados Unidos y en Gran Bretaña hay beneficio del THS en la esperanza de vida, porque en estos países, antes de los 60 años, predomina la isquemia cardíaca sobre el cáncer de mama.

Finalmente, en nuestro trabajo, sobre una serie de 810 mujeres seguidas durante 8 años ha habido 5 muertes (0,61%). De ellas, una insuficiencia respiratoria por pancreatitis aguda necrohemorrágica, un cáncer de estómago con metástasis múltiples, un cáncer de pulmón con metástasis óseas, una pancitopenia grave y shock secundaria a metotrexato, y un cáncer de mama con metástasis múltiples. Este último caso sería el único relacionado con el THS, y por desgracia fue de evolución progresiva y rápida, con metástasis múltiples, cerebrales, pulmonares y hepáticas; falleció antes de 2 años del diagnóstico de cáncer, con 7 años de uso de THS.

De todo lo visto puede deducirse que:

1. El riesgo de cáncer de mama aumenta con THS a 8-10 años, pero no es significativo comparando con la enfermedad coronaria.
2. La mortalidad por cáncer de mama con THS (E+P) aumenta el riesgo (RR = 1,25-2), pero éste se debe al cáncer, no al THS.

3. La esperanza de vida aumenta 1 año con el THS, pero el mayor aumento se refiere a la calidad de vida, por la mejora en muchos aspectos; y a fin de cuentas esto es lo que importa: dar más vida a los años.

4. El cambio de la menopausia debe servir (y en esto los ginecólogos tenemos todo el protagonismo) para aconsejar y dirigir a las pacientes hacia ese estilo de vida más saludable, con más ejercicio, un IMC correcto, no fumar, menos alcohol y más vida sana: personal, familiar y sexual. Y según parámetros de riesgo, según el caso y las necesidades, el THS. El autor es un ferviente partidario del THS, de toda lógica; y a fin de cuentas el miedo al cáncer es libre, como a todo, pero no es preciso tenerlo.

## RESUMEN

Presentamos 5 casos de mortalidad con THS (0,61%) en una serie personal de 810 mujeres tratadas durante 8 años.

La edad media fue 58,2 años (rango, 52-68 años). La edad media a la menopausia fue de 47,6 años (rango, 43-54 años). El tiempo medio de THS fue de 6,8 años (rango 4-9 años).

Los procesos y su causa de muerte fueron: una insuficiencia respiratoria por pancreatitis aguda necrohemorrágica; un cáncer de estómago con metástasis múltiples; un cáncer de pulmón con metástasis óseas; una pancitopenia grave y shock secundarios a metotrexato, y un cáncer de mama con metástasis múltiples. Este último caso es el único que podemos relacionar con el THS.

Revisamos la mortalidad con THS, y en particular su riesgo en el cáncer de mama.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wren BG, Eden JA. Hormone replacement therapy: a review, part I. *Fem Patient* 1994;4(1):5-16.
- ACOG Technical Bulletin number 166, 1992. *Int J Gynecol Obstet* 1993;41:194-202.
- Wren BG, Eden JA. Hormone replacement therapy: a review, part II. *Fem Patient* 1994;4:5-14.
- Witt DM, Lousberg TR. Controversies surrounding estrogen use in postmenopausal women. *Ann Pharmacother* 1997;31:745-55.
- Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Mellenan EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996;143:971-8.
- Col NF, Eckman MH, Karas RH, Pauker SG, Goldberg RJ, Ross EM, et al. Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1997;277:1140-7.
- Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
- Khan MA, Liu MW, Singh D, Pal A, Chio FL, Lawson D, et al. Long-term (three years) effect of estrogen replacement therapy on major adverse cardiac events in postmenopausal women after intracoronary stenting. *Am J Cardiol* 2000;86:330-33.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al, for the HERs Research Group. Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study. Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
- Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Bergström R, Krusemo UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989;130:221-8.
- Strickland DM, Gambrell RD Jr, Butzin CA, Strickland K. The relationship between breast cancer survival and prior postmenopausal estrogen use. *Obstet Gynecol* 1992;80:400-4.
- Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274:137-42.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
- Kennemans P, Scheele F, Burger CW. Hormone replacement therapy and breast cancer morbidity, mortality and recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;71:199-203.
- Hunt K, Vessey M, McPherson K, Coleman M. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:620-35.
- Criqui MH, Suarel L, Barrett-Connor E, McPhillips J, Wingard DL, Garland C. Postmenopausal estrogen use and mortality. Results from a prospective study in a defined homogeneous community. *Am J Epidemiol* 1988;128(3):606-14.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Annals Inter Med* 1992;117:1016-37.
- Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, Hong CP, Zheng W, Potter JD. Hormone replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health* 1995;85:1128-32.
- Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy. Long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327-32.
- Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP Jr. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996;87:6-12.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.
- Cauley JA, Seeley DG, Browner WS, Ensrud K, Huller LH, Lipschutz RC, et al. Estrogen replacement therapy and mortality among older women. (The study of osteoporotic fractures.) *Arch Intern Med* 1997;157:2181-7.
- Panico S, Galasso R, Celentano E, Ciardullo AV, Frova L, Cadoccia R, et al. Large-scale hormone replacement therapy and life expectancy: results from an international comparison among European and North American populations. *Am J Public Health* 2000;90(9):1397-402.