



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa De Los Reyes**
Subdirección de Ginecología y Obstetricia

**“Terapia Hormonal en mujeres postmenopausicas con
antecedente de cáncer de endometrio”**

Tesis

**Que para obtener el título en:
Ginecología y Obstetricia**

PRESENTA

DR GUILLERMO CASTELLANOS BARROSO

DR. RUBEN TLAPANCO BARBA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA ANA CRISTINA ARTEAGA GOMEZ
TUTOR DE TESIS



MÉXICO, D. F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO: "TERAPIA HORMONAL EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON
ANTECEDENTE DE CANCER DE ENDOMETRIO

DR. CARLOS RAMIREZ ISARRARAZ

SUBDIRECTOR ACADEMICO Y GESTIÓN EDUCATIVA

DR. RUBEN TLAPANCO BARBA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OSBETRICIA

DRA. ANA CRISTINA ARTEAGA GOMEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

ASESOR METODOLOGICO DE TESIS

INDICE

| | |
|---|-----------|
| Capítulo1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| Antecedentes..... | 3 |
| Marco teórico | 6 |
| Planteamiento del problema..... | 48 |
| Justificación..... | 49 |
| Objetivo..... | 50 |
| Hipótesis:..... | 50 |
| | |
| Capitulo 2 MATERIAL Y MÉTODOS | 51 |
| Tipo de estudio. | 51 |
| Unidades de investigación..... | 51 |
| Lugar y duración..... | 51 |
| Criterios de inclusión y exclusión..... | 53 |
| Variables del estudio | 54 |
| Recolección de datos..... | 57 |
| | |
| Capítulo 3 RESULTADOS | 58 |
| | |
| Capítulo 4 DISCUSIÓN..... | 71 |
| | |
| Capítulo 5 CONCLUSIONES..... | 76 |
| | |
| Capítulo 6 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 77 |

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi vida y lograr otra meta más en mi carrera.

A mi padres, mi hermano, por darme la estabilidad emocional, sentimental; para poder llegar hasta este logro, que definitivamente no hubiese podido ser realidad sin ustedes. GRACIAS por darme la posibilidad de que de mi salga esta palabra...FAMILIA. Pepin y Rochi, serán siempre mi inspiración para alcanzar mis metas, por enseñarme que todo se aprende y que todo esfuerzo es al final recompensa. Sus esfuerzos de toda la vida, se han convertido en mis triunfos. LOS QUIERO.

A mi porción de cielo que bajo hasta acá para hacerme el hombre más feliz y realizado del mundo, gracias porque nunca pensé que de tan pequeño cuerpecito emanara tanta fuerza y entusiasmo para motivarme a ser mejor cada día. TE ADORO HIJA. A la mujer, que dispuso su cuerpo para entregarme este angelito a los nueve meses, también este triunfo es tuyo, gracias Ivoncita por tu apoyo, comprensión y amor que me permite sentir poder lograr lo que me proponga, gracias por ser parte de mi vida. TE AMO.

RESUMEN

Objetivo: Conocer la tasa de recurrencia en pacientes postmenopausicas manejadas con TH Vs pacientes sin TH que sobreviven a un cáncer de endometrio en el INPerIER

Diseño: estudio retrospectivo, analítico, cohorte histórica.

Participantes: pacientes con antecedente de cáncer de endometrio y que contaran con criterios para la administración de terapia hormonal con seguimiento conjunto en la clínica de climaterio y el departamento de oncología.

Intervenciones: Grupo 1: administración de terapia hormonal, Grupo 2: sin administración de Terapia Hormonal.

Mediciones de desenlace principal: frecuencia de recurrencia de cáncer de endometrio

Resultados: se analizaron 29 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El promedio de edad para el diagnostico de cáncer de endometrio fue de 45 años. El 100% de las pacientes tuvieron tratamiento quirúrgico (82.8% rutina endometrio vía abierta, 17.2% rutina endometrio vía laparoscopica). El 93% de las pacientes tuvo criterios para inicio de terapia hormonal sin embargo, se administró solo al 37% debido a criterio médico, 36% recibió tibolona, 64% recibió estrógenos con una media de tiempo de administración de 39 y 54 meses para cada uno sin afectar el periodo libre de enfermedad en las pacientes. De las pacientes que se administró terapia hormonal ninguna presento recurrencia con un periodo libre de enfermedad de 4.82 años. Existió solo una paciente con recurrencia, a la cual no se administró terapia hormonal.

Conclusiones: La seguridad de la terapia hormonal posterior al cáncer de endometrio es un tema controversial. Desafortunadamente con los resultados obtenidos de este estudio, similar a los estudios publicados hasta el momento no se puede concluir de manera irrefutable la inocuidad de la terapia hormonal en este tipo de pacientes. Sin embargo, basados en el conocimiento biológico y la evidencia clínica disponible, el mayor porcentaje de carcinomas de endometrio son estrógeno no dependiente y la terapia hormonal puede administrarse de forma segura en estadio I y II.

ABSTRACT

Objective: Ascertain the rate of recurrence in postmenopausal patients managed with HT vs without HT in survivors patients of endometrial cancer in INPerIER.

Design: retrospective, analytical, historical cohort.

Participants: patients with a history of endometrial cancer and that would meet criteria for the administration of hormone therapy and monitoring altogether in menopause clinic and the department of oncology.

Interventions: Group 1: management of hormone therapy, Group 2: no administration of hormone therapy.

Main outcome measurements: frequency of endometrial cancer recurrence.

Results: We analyzed 29 cases that meet the inclusion criteria. The average age for diagnosis of endometrial cancer was 45 years. 100% of the patients had surgical treatment (82.8% open surgery, 17.2% routine laparoscopic). 93% of patients had criteria for initiation of hormonal therapy, however, was administered alone to 37% due to medical criteria , 36% received tibolona, 64% received estrogen with an average administration time of 39 and 54 months for each one without affecting disease-free period in patients. Of the patients who were administered hormonal therapy presented no recurrence with a disease-free period of 4.82 years. The was only one patient with recurrence, of which no hormonal therapy was administered.

Conclusions: the safety of hormone therapy after endometrial cancer is controversial. Unfortunately with the results of this study, similar to studies published to date cannot conclude irrefutably the safety of hormone therapy in these patients. However , based on biological knowledge and clinical evidence available , the highest percentage of endometrial carcinomas are not estrogen dependent and hormone therapy can be safely administered in I and II stage.

CAPITULO 1

INTRODUCCION

La peri-postmenopausia es una fase crítica en la vida de la mujer. Es motivo de preocupación, discusión y controversia entre las mujeres y los médicos, sobre la mejor forma de tratamiento para síntomas agudos así como que cambios o intervenciones son las mejores para optimizar la salud a largo plazo. Debido al crecimiento demográfico, e inversión de la pirámide poblacional existen mayores mujeres en edades mayores de 50 años, en el último censo de población en México se reporta 4.7 millones de mujeres en edad entre 45-55 años ¹, las cuales presentaran mayor demanda de atención en la menopausia.

La Terapia Hormonal (TH) es la intervención terapéutica más efectiva hasta el momento, para la sintomatología por deficiencia de estrógeno posterior a la menopausia.² Su uso se ha incrementado a nivel mundial dentro de las mujeres menopáusicas. La oportunidad de ofrecer Terapia Hormonal como una opción a mujeres menopáusicas ha llegado a un punto de debate con reportes contradictorios de beneficios y riesgos, incluyendo la confusión de cómo comparar estos.

Una gran población de mujeres son tratadas anualmente por cáncer ginecológico; una gran mayoría de ellas se encuentran en peri-postmenopausia, mientras otras pacientes de menor edad, presentan función ovárica normal al momento del diagnóstico, sin embargo debido a intervenciones como cirugía, quimioterapia, o necesidad de radioterapia en región pélvica presentaran menopausia temprana.

Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio ha mejorado el pronóstico así como el periodo libre de enfermedad. Sin embargo la sintomatología y riesgos a largo plazo secundarios a la deprivación de estrógenos son un problema a considerar en estas pacientes. Por lo que, el uso de TH en pacientes con antecedente de cáncer de endometrio ha sido motivo de debate durante los últimos años debido al temor de ocasionar a través de estrógenos crecimiento acelerado de metástasis ocultas o recurrencia.

ANTECEDENTES

El uso de hormonas como agentes farmacológicos ha sido motivo de controversia, los antecedentes muestran 3 vías de debate sobre el uso de estrógenos durante el siglo 20.

La primera se produjo en la década de 1930, una vez que las técnicas de laboratorio triunfaron, haciendo estrógenos disponibles para manufactura como medicamento.

Durante este período, endocrinólogos y bioquímicos realizaron experimentos con animales que proporcionó pruebas de la carcinogenicidad de las hormonas sexuales; para los médicos, estos estudios provocaron debates sobre la dosis correcta para prescribir, las hormonas era vistas “naturales” y, por tanto, no dañinas.

El segundo debate se produjo en la 1960 y 1970, provocado por las nuevas preocupaciones sobre los anticonceptivos orales, estrógenos solos para TH y el riesgo de cáncer de endometrio, incrementado por la carcinogenicidad del tabaco y de contaminantes del medio ambiente.

El tercer debate está actualmente en curso, implica tanto las preocupaciones acerca de la carcinogenicidad de la TH y controversias sobre sus presuntos beneficios para la salud a largo plazo, incluida la reducción de riesgo cardiovascular.

Los Investigadores clínicos describen la forma de la primera controversia, donde principalmente participan científicos de laboratorio y especialistas en endocrinología clínica. Sus debates se limitan en gran medida a revistas

científicas y clínicas, no incluyen pacientes o una población significativa, y se basan en estudios realizados entre pequeñas muestras de mujeres. Por el contrario, en la segundo y tercer debate , se incluyen mujeres como participantes , junto con las agencias reguladoras que trabajan como activos participantes, en combinación con subespecialidades (cardiología, gerontología, oncología) también se suma la industria farmacéutica que ejerce una influencia en la investigación farmacológica.

El resultado es crear un debate mucho más claro, con más participantes y mayor relevancia clínica.

El análisis histórico demuestra que, las opiniones y el enfoque de los diferentes puntos de las controversias de TH han variado durante el transcurso del tiempo.

Modificación en la Terminología

La publicación de los datos del Women's Health Initiative (WHI) ha generado una serie de reacciones de alarma en el medio, pacientes en general y los médicos.

Diferentes líderes de opinión han modificado su posición después del artículo del WHI, el cual también ha llevado a cambios en la terminología. El cual se refiere a la prescripción de hormonas en la menopausia como la Terapia Hormonal (TH), en lugar del mundialmente usado Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH).⁵

Diferentes cuerpos internacionales establecen ahora la necesidad de personalizar la terapia después de la menopausia de acuerdo a las características y necesidades personales. La personalización implica que la prescripción de las hormonas tenga en cuenta una serie de variables personales: edad, tiempo de menopausia, síntomas, necesidades, preferencias y otras características de una mujer en especial.

MARCO TEORICO

Peri-postmenopausia

La interrupción definitiva de las menstruaciones resultante de la pérdida de la actividad folicular del ovario define la menopausia, su diagnóstico en forma retrospectiva a los doce meses consecutivos de amenorrea. En nuestro país se estima que sucede entre los 49 +/- 2 años. Diversos estudios realizados a nivel nacional difieren en la edad de acuerdo a su ascendencia étnica en regiones mayas a los 42 años, ciudades como León, Monterrey y Guadalajara a los 44.3 años, en un estudio multicéntrico considerando poblaciones rurales y urbanas 48 años de edad fue el promedio general con variación desde 47 años en Yucatán y 49 años en Guanajuato.⁶

El climaterio es el tiempo inmediatamente antes de la menopausia, cuando inician las características endocrinas biológicas y clínicas del inicio de la menopausia cercana y el primer año después de la menopausia. La transición de la menopausia es el tiempo antes del último periodo menstrual cuando usualmente aumenta la variabilidad en el ciclo menstrual. Puede subdividirse en la transición temprana, marcada por una diferencia persistente de siete o más días en la duración de los ciclos en comparación con el rango normal previo de la paciente; y la transición tardía, marcada por 60 o más días de amenorrea al menos en una ocasión. Estas definiciones tienen base en las propuestas por el Grupo de Trabajo de los Estadios del Envejecimiento Reproductivo (STRAW, por sus siglas en inglés) (figura 1)⁷.

| Periodo menstrual final (PMF) | | | | | | | | |
|-------------------------------|--------------------|---------|--------|--|---|------------------------|---------------|-----------------------|
| <i>Etapas</i> | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | +1 | +2 |
| <i>Terminología</i> | Reproductiva | | | Transición a la menopausia | | | Posmenopausia | |
| | Temprana | Pico | Tardía | Temprana | Tardía* | | Temprana* | Tardía* |
| | | | | Perimenopausia | | | | |
| <i>Duración de la etapa</i> | variable | | | variable | | (a) 1 año | (b) 4 años | Hasta la desaparición |
| <i>Ciclos menstruales</i> | variable a regular | regular | | Duración variable del ciclo (>7 días diferente de lo normal) | ≥ 2 ciclos saltados y un intervalo de amenorrea (≥ 60 días) | Amenorrea por 12 meses | ninguno | |
| <i>Endocrino</i> | FSH normal | | ↑ FSH | ↑ FSH | | ↑ FSH | | |

* Es más probable que en estas etapas se manifiesten síntomas vasomotores.
Fuente: *Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), Menopause, 2001.*

Los primeros estudios de la endocrinología de la transición a la menopausia registraron cambios en las gonadotropinas la FSH y la LH y en los esteroides ováricos E2 y la progesterona o sus metabolitos urinarios, los glucurónidos de estrona y pregnanediol.⁸ Con el aislamiento y la caracterización de la inhibina ovárica y el desarrollo de métodos de ensayo relevantes, especialmente los métodos específicos para las inhibinas A y B, las mediciones de estos péptidos ováricos se agregaron en las descripciones recientes de las características endocrinas de los ciclos durante la transición. El eje hipotálamo-hipófisis-ovario es un sistema de asa cerrada de retroalimentación negativa en el que la secreción de las gonadotropinas de la hipófisis se ve regulada en forma predominantemente negativa por los esteroides ováricos y las inhibinas (figura 2). El principal factor de retroalimentación peptídica es la inhibina B y su influencia se observa especialmente durante la fase folicular del ciclo cuando parece ser el principal regulador de la secreción de la FSH. Tanto los esteroides como la inhibina B son

productos derivados de las células de la granulosa de los folículos antrales. El E2 es el principal producto de las células de la granulosa del folículo dominante; el E2, la progesterona y la inhibina A son productos de las células de la granulosa-luteínica del cuerpo lúteo. Durante las fase folicular temprana y media, se observa la retroalimentación ovárica a través del E2 y la inhibina B, cuya producción en el ovario se estimula con las gonadotropinas. Se esperaría una disminución en el número o función de las células de la granulosa conllevara una secreción reducida de E2 e inhibina B y así aumente la secreción de la FSH. De hecho, el sistema de retroalimentación parece funcionar de forma diferencial, de manera que la secreción de la inhibina B se afecta antes que la secreción del E2.⁹

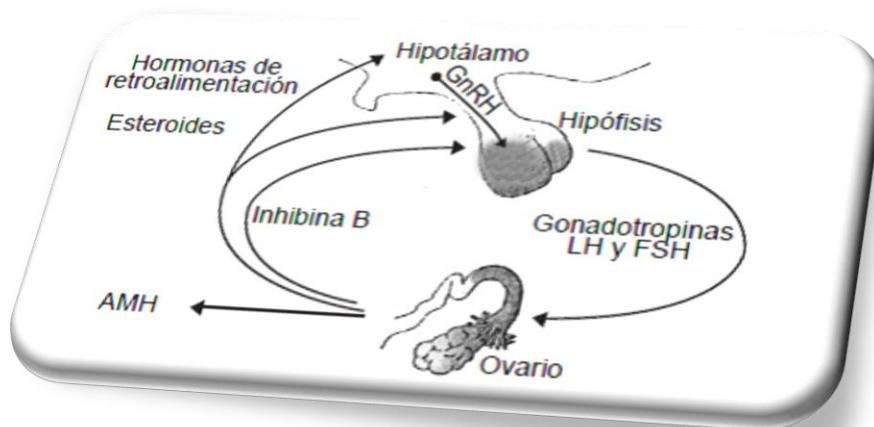


Figura 2.

Con la disminución del número de folículos, las concentraciones de inhibina B se reducen, lo que permite un aumento en la FSH, que es capaz de mantener o incluso aumentar la producción de E2 en las células de la granulosa. Los estudios de la endocrinología de los ciclos menstruales transicionales en los años recientes

se han concentrado en las mediciones de las inhibinas, especialmente la inhibina B, así como las gonadotropinas y los esteroides sexuales.

La hormona antimülleriana es otro producto de las células de la granulosa que no está involucrado en la regulación de la retroalimentación negativa de la secreción de gonadotropinas. Ésta se ha convertido en el blanco de un creciente interés como marcador de la disminución del número de folículos y posible marcador de la reserva ovárica, que proporciona información pronóstica respecto al resultado de los ciclos durante la reproducción asistida, así como un posible índice de cercanía de la menopausia.⁹

La transición a la menopausia se presenta cuando hay una disminución del número de folículos primordiales ováricos de hasta aproximadamente 100, lo que se refleja en una gran disminución de las concentraciones de hormona antimülleriana circulante. La irregularidad del ciclo es la característica clínica más importante del inicio de la transición. La inhibina B, que tiene un papel clave en la regulación de la secreción de la FSH, disminuye sustancialmente al inicio de la transición y parece ser un marcador endocrino inicial significativo del inicio de esta irregularidad. Aunque la función ovárica decae a lo largo de la transición, los ciclos ovulatorios y anovulatorios ocurren en forma impredecible, más que en forma ordenada. La disminución del número de folículos primordiales ováricos es el suceso central en las irregularidades del ciclo en las mujeres que se acercan a la menopausia; sin embargo, a pesar del número tan reducido de folículos, los ciclos ovulatorios se pueden observar a lo largo de la transición.

Como consecuencia de los cambios hormonales que ocurren en la menopausia, algunas mujeres presentan síntomas que afectan su calidad de vida. Asimismo, la menopausia y postmenopausia se han relacionado con diversos síntomas y procesos crónicos. Esta situación ha llevado a que algunas mujeres y médicos tengan una visión negativa de la menopausia y se hayan indicado fármacos en exceso en esta etapa de la vida.

El aumento de la esperanza de vida junto a los avances terapéuticos nos sitúa ante un nuevo perfil epidemiológico de las personas de este grupo de edad, el cual se caracteriza por la mayor prevalencia de los procesos crónicos. En esta etapa de la vida de la mujer es importante diferenciar qué síntomas y problemas de salud están asociados con el cese de la función estrogénica y cuáles no. Asimismo, es importante conocer qué tratamientos e intervenciones son eficaces y seguras.

Desde esta perspectiva, se ha de tener en cuenta que la mayoría de los cambios que se producen en el organismo son los esperados con el paso de los años. Asimismo, alrededor de la edad en la que ocurre la menopausia, también se dan otros acontecimientos personales, familiares y laborales del ciclo vital de la mujer, que pueden influir en su calidad de vida.

SÍNTOMAS

Vasomotores

Los síntomas vasomotores o sofocos constituyen la manifestación clínica más característica del climaterio, afecta al 60-80% de las mujeres durante la transición menopausica.¹⁰ Se definen como una sensación subjetiva de calor que habitualmente se asocia a una vasodilatación cutánea y sudoración que se sigue de un descenso de la temperatura corporal y aceleración transitoria de la frecuencia cardíaca. Pueden durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos y su intensidad y frecuencia son muy variables.

La clínica vasomotora suele comenzar en el periodo de transición menopausica y desaparece de forma gradual con los años. En los países occidentales, un 45-54% de las mujeres refiere sofocos de intensidad variable en los primeros años de la posmenopausia . En la mayoría de mujeres, la duración de los síntomas oscila entre los 6 meses y los 5 años.¹¹

Los bochornos son una evidente alteración de la circulación periférica, el mecanismo de desencadenamiento todavía se desconoce. Los primeros estudios sobre los eventos involucrados durante los bochornos contemplaba medición de la temperatura en la piel, que proporciono información sobre cambios en el flujo sanguíneo en pequeñas áreas de tejido , posteriormente utilizando pletismografía revelo aumento transitorio del flujo en el dedo, la mano y brazo durante el bochorno. El mecanismo del incremento del flujo sanguíneo en la piel durante el bochorno permanece desconocido, aunque puede asociarse con la perdida de la actividad vasoconstrictora del simpático, incremento de la actividad vasodilatadora

del sistema simpático-colinérgico, o la combinación de ambos mecanismos de origen neural y factores no neurales.¹¹

El patrón de cambio del flujo sanguíneo a través del brazo es similar a la observada en respuesta a aplicación indirecta de calor, lo que sugiere que los bochornos pueden reflejar una activación inapropiada de los mecanismos de pérdida de calor, tales como vasodilatación periférica y sudoración. Esto puede explicar porque las mujeres menopáusicas a menudo se quejan de sentirse calientes y como los bochornos pueden ser provocados o incrementados por un estímulo vasodilatador, como beber una bebida caliente, el estrés o un aumento de temperatura en el ambiente.¹¹

No ha sido claro, porqué algunas mujeres no presentan bochornos posterior a la menopausia mientras otras mujeres lo presentan por años. Existe evidencia que los bochornos son desencadenados por pequeñas elevaciones de la temperatura corporal que alteran el centro termoneural, reducido en mujeres postmenopausicas sintomáticas. Esto parece iniciar una respuesta del centro termorregulador del hipotálamo, causando vasodilatación para disipar el calor o vasoconstricción para conservar el calor. La disfunción termorreguladora parece ser el resultado de una alteración en la comunicación en el complejo proceso de señalización y procesamiento de información entre la temperatura corporal central, el cerebro y el sistema vascular.

Si la señal para el desencadenamiento de los bochornos es una disminución en los niveles de esteroides sexuales, o la ausencia de otro agente gonadal que resulte en una alteración de la actividad del centro termorregulador del hipotálamo, se desconoce. Se cree que los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos

juegan un papel en el mantenimiento de la regulación de la temperatura en el cerebro, así como a nivel periférico. Existe evidencia que los estrógenos regulan estos dos sistemas a través del control de producción, liberación y recaptura de serotonina y noradrenalina y la actividad de sus receptores.¹²

Se ha demostrado que los episodios de bochornos coinciden con actividad convulsiva, con incremento en la producción de catecolaminas por el cerebro y activación central del sistema nervioso simpático.¹²

La reducción progresiva y desaparición eventual de episodios de bochornos posterior a la menopausia sugiere que con el tiempo el cerebro “se adapta” a los niveles neuroquímicos alterados resultado del estado “hipoestrogenico” con el fin de restablecer la regulación normal de la temperatura. Sin embargo, todavía existe controversia sobre si existe una relación directa entre los niveles de estrógeno circulantes y la prevalencia de bochornos. Aunque los niveles de endógenos de estrógeno no parecen diferir significativamente entre las mujeres posmenopausicas que presentan bochornos y las que no , varios estudios han reportado que las mujeres con niveles bajos de estradiol presentar síntomas vasomotores más severos.¹⁰

Los polimorfismos genéticos en las vías de biosíntesis y metabolismo de los estrógenos y andrógenos se han asociado también con la fisiopatología de los bochornos. Las mujeres con disgenesia gonadal no presentan bochornos a menos que se inicie terapia estrogenica y se discontinuó, revelando la importancia de la supresión de estrógenos.¹³

Particularmente, se presentan bochornos severos posterior a la ooforectomia bilateral, posterior a menopausia precoz inducida por el tratamiento para cáncer de

mama, o cuando la terapia con estrógenos se interrumpe bruscamente, indica que un cambio repentino en el equilibrio hormonal puede desencadenar una respuesta hipotalámica.

El aumento de los niveles de gonadotropinas en la menopausia también ha sido implicado en la génesis de los bochornos, sin embargo, no ha sido un hallazgo constante. En el estudio SWAN , el nivel más alto de hormona folículo estimulante (FSH) fue la única medición hormonal que se asocio con los bochornos posterior al ajuste de niveles de estradiol y otras hormonas. ¹³

Se ha propuesto que las mujeres con más tejido adiposo tendrían mayor circulación de estrógenos (a través de la aromatización de los andrógenos a los estrógenos) y , por tanto, habría disminución en los episodios de bochornos. Sin embargo, esta “delgada” hipótesis ha sido puesta en duda, con estudios que demuestran incremento de los bochornos entre las mujeres con IMC más alto.

Existen varias teorías sobre la fisiopatología de los síntomas vasomotores. Basándose en que el cuerpo humano interviene para mantener una temperatura óptima para la actividad metabólica, al calor mediante la vasodilatación y la sudoración, mientras al frío temblando. En las mujeres postmenopausicas se cree que presentan una estrecha “ zona termoneutral” de modo que pequeños cambios en la temperatura puede provocar la respuesta regulatoria de sudoración o escalofríos.

La mayor intensidad de los síntomas que ocurre en algunas mujeres podría explicarse por el descenso más pronunciado de los estrógenos plasmáticos. Refuerza la teoría mencionada que las mujeres que han sido sometidas a una

menopausia quirúrgica presenten síntomas más intensos.¹¹ Los sofocos y las sudoraciones nocturnas pueden provocar alteraciones del sueño y en consecuencia cuadros de fatiga, irritabilidad, disminución de la concentración y falta de memoria. El insomnio, la cefalea y los mareos, aunque pueden estar presentes en mujeres con síntomas vasomotores intensos, no han mostrado una asociación causal con la disminución de estrógenos.

Existen factores de riesgo para los bochornos incluyen la obesidad, tabaquismo y , junto con una variedad de factores desencadenantes (alcohol, medio ambiente caluroso , bebidas calientes), forman la base de las recomendaciones en el estilo de vida para reducir síntomas vasomotores.

Urogenital

El envejecimiento urogenital es, en parte, relacionada con la deficiencia de estrógenos. Los cambios hormonales que se producen en el climaterio van a incidir en aquellos órganos que tienen receptores estrogénicos.

La vulva pierde la mayor parte de su colágena y tejido adiposo en respuesta a la pérdida de estrógeno. Oriba y Maibach mostraron que, cuando los lípidos en el estrato córneo se pierden, la función de barrera que ofrecen disminuye, el tejido vulvar pierde su capacidad para retener agua : es muy plana y delgada. Existe reducción de la actividad de las glándulas vaginales y del grosor del epitelio escamoso vaginal, lo que comporta una disminución de la lubricación y, en algunas mujeres, sequedad vaginal y dispareunia, aunado a la atrofia del prepucio del clítoris que expone a la glándula a irritación de la ropa.¹⁴ A medida que avanza la postmenopausia, la atrofia vaginal es más importante y los síntomas de

sequedad vaginal y dispareunia son más manifiestos. Algunos estudios observacionales han mostrado que las mujeres sexualmente activas presentan una menor atrofia vaginal.¹⁵

En un estudio longitudinal, basado en la población de 438 mujeres de 45 a 55 años, Dennerstein ¹⁶, encontró que el porcentaje de mujeres que referían aumento de la resequedad vaginal incrementaba progresivamente a medida que la mujer se acercó y se alejaba de la menopausia: entre el 3% en la premenopausia y el 25% en 1 año, 47% en 3 años después de la menopausia. Las mujeres que fuman tienen mayores tasas de atrofia vaginal según los resultados en el WHI.¹⁷

Las infecciones del tracto urinario y vaginal son más probables en mujeres con deficiencia de estrógeno. Ambas terapias, local y sistémica, corregirá la sintomatología vaginal, pero solo la terapia local disminuye la frecuencia de infección de vías urinarias recurrentes.¹⁸

Los lubricantes locales pueden mejorar la resequedad y la sintomatología, pero no revertir los cambios histológicos asociados al envejecimiento urogenital. La terapia de estrógenos intravaginales pueden ser utilizados para resequedad vaginal ya sea sola o junta con estrógenos sistémicos, sin embargo la terapia intravaginal puede tener efectos sistémicos, una dosis baja puede ser transitoriamente absorbida en los primeros 7 a 14 días debido al adelgazamiento del epitelio vaginal hipoestrógeno con una mínima barrera para absorción, generalmente después de un tratamiento, en una a dos semanas se establece el nivel estrógeno pre-terapia.¹⁸

La incontinencia urinaria es un problema complejo y multifactorial, cuya prevalencia aumenta con la edad. Aunque la disminución de los estrógenos podría contribuir a la incontinencia urinaria y a la presencia de síntomas urinarios (urgencia miccional), otros factores tienen un papel más relevante (paridad, traumatismos del parto, prolapso uterino y ciertos fármacos).

La asociación entre la incontinencia urinaria y la disminución de estrógenos es controversial. Algunos estudios han mostrado una asociación, mientras otros no . Por otra parte, diversos estudios muestran un aumento de la incontinencia de urgencia y mixta (de urgencia y de esfuerzo) y una disminución de la incontinencia de esfuerzo en la postmenopausia.¹⁹

No se ha encontrado asociación causal entre la menopausia y las infecciones del tracto urinario recurrentes (ITU). Los cambios fisiológicos (acortamiento de la uretra distal, alcalinización del pH vaginal y desaparición del lactobacillus) podrían aumentar la susceptibilidad de contraer una infección urinaria en algunas mujeres.²⁰

Las revisiones sistemáticas disponibles concluyen que no hay evidencia objetiva de que los estrógenos por vía oral y vaginal mejoren la incontinencia urinaria, aunque algunos estudios han observado una mejoría subjetiva. Sin embargo, cuando los estrógenos se combinan con progestágenos, no muestran ninguna mejoría, e incluso en ocasiones, aumentan la incontinencia. No obstante, la evidencia disponible no es significativa (pequeños tamaños de muestra, diferentes tipos, dosis y duración de los tratamientos).²¹

Los estrógenos en la prevención de las ITU son un tema controvertido y los resultados no son concluyentes. Los estrógenos orales no son efectivos para la prevención de las ITU recurrentes, mientras que los estrógenos intravaginales si muestran una mejoría. Asimismo, algunos estudios han mostrado un ligero aumento de las ITU de repetición cuando los estrógenos se combinan con progestágenos.²²

Enfermedades cardiovasculares

La enfermedad isquémica del corazón es la segunda causa de muerte en México. Represento en el año 2006, 53.188 defunciones, siendo este porcentaje mayor en hombres (55.8%) que en mujeres (42.2%). En cambio la mortalidad por enfermedad cerebrovascular (ECV) es más frecuente en mujeres (53% y 47%, respectivamente)²³

Las tasas de incidencia y mortalidad de ECV aumentan en función de la edad, siendo su punto de inflexión en ambos sexos alrededor de los 65-70 años. Las curvas de mortalidad específicas por edad y sexo guardan un paralelismo constante a lo largo de la vida.

Estos datos no apoyan las afirmaciones de algunos autores de que el riesgo de ECV se acentúa de forma importante en las mujeres a partir de la menopausia.

La ECV se caracteriza por tener una etiología multifactorial. El incremento de riesgo coronario está ligado sobre todo al incremento de factores de riesgo que aparecen con la edad. El envejecimiento, la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes, el hábito tabáquico, el sedentarismo, la obesidad y los antecedentes familiares son los factores más importantes y se potencian entre sí.

El conocimiento del efecto de las hormonas sobre la función cardiovascular continúa en desarrollo. Se conocen ampliamente los efectos sistémicos sobre los lípidos y metabolismo hidratos de carbono. Otros efectos directos de los estrógenos incluyen la modulación de la reactividad de los vasos sanguíneos a corto plazo y remodelación de la estructura vascular a largo plazo. La remodelación de los vasos sanguíneos incluye cambios en la luz, el diámetro total y el musculo liso. Estos cambios derivan de la hipertrofia y la hiperplasia de las células vasculares y el aumento de la síntesis de la matriz extracelular. El estrógeno tiene efectos a corto plazo (no genómico) como a largo plazo (genómico) sobre la pared del vaso sanguíneo. Ambos tipos de efecto son mediados por estrógeno-receptor, aunque solo los efectos genómicos son el resultado de las alteraciones de la expresión del gen. Resultados obtenidos en pruebas in vitro sugieren que un metabolito del colesterol (27-hidroxicolesterol) puede competir por el receptor de estrógeno en los vasos sanguíneo y neutralizar determinadas acciones del receptor mediada por estrógeno. El desarrollo de la aterosclerosis y la trombosis es un proceso complejo, ahora se cree que incluye inflamación dentro de la pared arterial. Los estrógenos vía oral mas no la transdermica, han demostrado que aumentan la concentración plasmática de PCR , un marcador de inflamación , lo que apunta a la complejidad requerida en cualquier modelo diseñado para explicar las acciones del estrógeno sobre el sistema cardiovascular.²⁴

En la actualidad existe amplia evidencia que la TH no tiene ningún rol en la reducción de riesgos futuros de eventos cardiovasculares en mujeres con enfermedad coronaria (EC). El ensayo de prevención secundaria HERS demostró

ningún beneficio y un mayor riesgo de eventos cardiacos tempranos en mujeres conocidas con enfermedad cardiovascular (ECV) que, al azar fueron asignadas a recibir estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP). Otras investigaciones en mujeres con ECV documentada angiograficamente han confirmado que la TH no retrasa la progresión de la enfermedad.²⁵

Los datos sobre el rol de la TH para la prevención primaria de la ECV han sido la razón principal para el debate en curso. Considerando los datos de una gran variedad de fuentes (estudios epidemiológicos, observacionales y ensayos clínicos) sugieren un posible efecto cardioprotector del estrógeno. La primera publicación del WHI reporto que la terapia combinada estrógeno/progestina incrementa el riesgo de infarto al miocardio. La publicación subsecuente mostro resultados estadísticamente no significativos para incremento de incidencia de eventos coronarios o muerte entre usuarios de combinación de EEC y AMP. Hubo, sin embargo, una elevación significativa en la en la incidencia de eventos cardiovasculares en usuarios de EEC y AMP comparado con mujeres que recibieron placebo en el primer años de terapia, pero no después: en el primer año el riesgo atribuible de infarto de miocardio fue 21/10 000 mujeres/año. El brazo del ensayo con solo estrógeno, no demostró evidencia de beneficio o riesgo en arterias coronarias, aunque los autores concluyen una observación: “menor riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres de 50-59 años al inicio del estudio”.

En los primeros estudios, el aparente efecto cardioprotector era plausible biológicamente, ya que los estrógenos mostraron una disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un aumento de las de alta densidad (HDL).

No obstante, los estrógenos también mostraron efectos negativos (aumento de los triglicéridos, factor VII y proteína-C reactiva). Este efecto protector no se ha podido confirmar en los tres ECA de prevención secundaria de ECV ni en el WHI sobre prevención primaria en mujeres sanas con edades comprendidas entre 50 y 79 años.²⁶

La TH oral representa un mayor riesgo de tromboembolismo venoso , que es mayor en los primeros años después del inicio de la terapia. En el estudio del WHI se reporta 4 veces mayor riesgo durante el primer año , que disminuye a 1.04 en el año 6. El Análisis de los resultados del WHI confirman que otros factores contribuyen al riesgo de TEV. En comparación con mujeres en edad de 50 a 59 años , las personas de 60 a 69 años tenían el doble de riesgo (RR 2.03 IC 95% , 1.43 a 2.88), y entre 70 a 79 años (RR 3.72 IC 95% 2.57 a 5.36). El sobrepeso duplico el riesgo (RR 1.96 IC 95% 1.33 a 2.88) y obesidad (RR 3.09 IC 95% IC 2.13 a 4.49). Aunque el mayor riesgo fue para las mujeres portadoras del defecto del gen del factor V de Leiden , la detección no se recomienda para esta condición en base a costo-eficacia.

El mayor riesgo para TEV es el avance de la edad: en un estudio de población general mostro que la incidencia absoluta es de 2 a 3/10 000 para mujeres de 50 a 54 años y incrementa a 20 a 30/10 000 a la edad de 80 años. En el brazo EPT del estudio del WHI la incidencia absoluta para TEV entre los usuarios de hormonas fue 8/10 000 para las personas de 50 a 59 años y de peso normal, en comparación, la incidencia fue de 89/10 000 en mujeres obesas entre 70 a 79 años. La incidencia en el grupo placebo, en el brazo de estrógenos en el WHI fue mayor que la incidencia de usuarios placebo en el brazo EPT. Los autores

atribuyeron esta diferencia a una mayor edad y mas obesidad en la población en estudio. El riesgo global fue menor con la terapia de estrógeno solo (RR 1.32 IC 95% 0.99 a 1.75) que con EPT (RR 2.06 IC 95% 1.57 a 2.7).²⁷

El estudio de estrógenos y riesgo de tromboembolismo (ESTHER) , una evaluación multicentrica de casos y controles sobre el riesgo de tromboembolismo en mujeres postmenopausicas usuarias de estrógenos , reporto mayor riesgo asociado con la vía oral que con terapia Estrogenica transdermica.²⁸

El pilar para la prevención de enfermedad cardiovascular seguirá siendo una permanente vida saludable, que incorpore una dieta cardio-saludable, ejercicio moderado, mantenimiento de peso corporal saludable, prevención de tabaquismo , consumo limitado de alcohol , y atención al control de factores de riesgo , como hipertensión , hipercolesterolemia y diabetes mellitus.

En la primera década después de la menopausia el riesgo cardiovascular es mínimo asociado con el inicio de TH para síntomas vasomotores. Persiste la incertidumbre sobre si el inicio precoz de estrógenos protege de la aterosclerosis.

Osteoporosis y riesgo de fractura

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una baja masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo. Estos cambios provocan una disminución de la resistencia del hueso y un incremento de la fragilidad y de la susceptibilidad de fractura. La osteoporosis es un proceso crónico que se desarrolla con la edad y que está relacionada con diversas enfermedades y tratamientos e influenciada por factores hereditarios, ambientales y de estilo de vida.

El hueso es un tejido vivo que se encuentra en constante remodelación y recambio óseo. Su tamaño, resistencia y mineralización aumentan durante las etapas de desarrollo, con un pico máximo en la tercera década de la vida. Después de conseguir este pico, comienza de manera gradual y lenta una inevitable pérdida de masa ósea.

La pérdida de masa ósea ocurre más tempranamente en las mujeres y experimenta una aceleración al cesar la producción estrogénica. Inicialmente el ritmo de pérdida aumenta en la perimenopausia y en los primeros años después de la menopausia, para posteriormente disminuir e igualarse al de los varones. El ritmo de pérdida de masa ósea en los primeros años de la postmenopausia varía de forma importante. En la gran mayoría de las mujeres, este ritmo de pérdida regresa a niveles similares a los años previos al climaterio. En un grupo reducido de mujeres este ritmo acelerado de pérdida puede ser más prolongado en el tiempo.

La edad y el tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia son los predictores más importantes de la disminución de la densidad mineral ósea (DMO). La edad media en la cual las mujeres sanas tienen un T-score por debajo de -2,5 desviaciones estándares (DE) es a los 85 años. La edad en que se presenta este T-score que define la osteoporosis densitométrica podría adelantarse en aquellas mujeres que a lo largo de su vida no han conseguido un pico óptimo de DMO. Las mujeres tratadas con glucocorticoides, las que presentan un índice de masa corporal bajo o una pérdida de peso, inmovilidad y fragilidad, deficiencia de calcio y vitamina D, experimentan una aceleración de

pérdida de DMO y un riesgo aumentado de osteoporosis y fracturas). La consecuencia más importante de la osteoporosis es la fractura y la morbimortalidad que conlleva. Las fracturas por fragilidad, definidas como las que resultan de una caída de la altura de una persona de pie o menor, o bien, aquellas que se presentan en ausencia de un traumatismo evidente, pueden suceder en cualquier hueso, excepto en los huesos de la cara y los dedos. Las fracturas de cadera son las que causan una mayor morbimortalidad.²⁹

La frecuencia de las fracturas vertebrales es difícil de determinar, pues con frecuencia son asintomáticas o no requieren hospitalización. Asimismo, la incidencia depende de si la definición de fractura vertebral es radiológica o clínica y por ello, los estudios observacionales disponibles muestran diferentes resultados. No obstante, los datos disponibles indican que las fracturas vertebrales son más frecuentes que las fracturas de cadera.

Las fracturas de cadera y vertebrales presentan un patrón de aparición que es exponencial con la edad. La incidencia de fractura vertebral se incrementa a partir de los 65 años y la de cadera a partir de los 75 años, con un marcado punto de inflexión a los 80 años.³⁰

Han sido identificados factores de riesgo mayor y menor para osteoporosis (tabla 1). la presencia de 1 factor de riesgo mayor o 2 factores de riesgo menor en mujeres postmenopausicas justifica realizar una densitometria ósea.³¹

Factores de Riesgo para Osteoporosis

| Factores de riesgo mayor | Factores de riesgo menor |
|--|---------------------------------------|
| Edad mayor a 65 años | Artritis Reumatoide |
| Fractura vertebral por compresión | Hipertiroidismo |
| Fractura por fragilidad después de 40 años | Terapia prolongada de anticonvulsivos |
| Antecedente familiar de fractura por osteoporosis. | Ingesta baja en calcio |
| Terapia con glucocorticoides mayor a 3 meses. | Tabaquismo |
| Síndrome de malabsorción | Ingesta excesiva de alcohol |
| Hiperparatiroidismo primario | Ingesta excesiva de cafeína |
| Riesgo de caída | Peso mayor a 57 kg |
| Osteopenia aparente por radiografía | Terapia prolongada con Heparina |
| Hipogonadismo | |
| Menopausia temprana (edad menor a 45 años) | |

Tabla 1. Factores de riesgo para osteoporosis.

Un cálculo sobre el riesgo absoluto de fractura a 10 años, está disponible por la Organización Mundial de la Salud, incorpora riesgos adicionales: antecedente padres con fractura de cadera, tabaquismo, artritis reumatoide u otras causas secundarias de pérdida ósea e ingesta de alcohol.³²

El tratamiento farmacológico se recomienda si el riesgo absoluto de fractura a 10 años es mayor de 20%. En aquellas con riesgo moderado, la decisiones del manejo deben ser individualizadas. En pacientes con bajo riesgo deben tener una evaluación adicional, con la eliminación de factores secundarios de pérdida ósea y aplicación de estrategias de prevención basadas en garantizar adecuada ingesta de calcio y vitamina D. También es importante hacer énfasis en el ejercicio regular y una reducción del consumo de alcohol y el café (menor de 4 tazas/día). Estos pacientes pueden beneficiarse de otras opciones de prevención, como el tratamiento con Raloxifeno , en particular para aquellos en mayor riesgo de cáncer de mama. La terapia con dosis baja de bifosfonatos ha demostrado prevenir la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopausicas con osteopenia. La TH para

síntomas climatéricos también ha demostrado un efecto protector contra osteoporosis y fracturas por osteoporosis.

La Terapia Hormonal basada en estrógenos tiene significativos efectos antiresortivos, Específicamente , incrementa en osteoblastos la producción de osteoprotegerina , que tiene propiedades antiosteoclasticas debido a su capacidad para unirse a RANKL y , posteriormente bloquear la interacción de RANKL/RANK , necesaria para reclutamiento y activación de los osteoclastos. En el WHI , un estudio de prevención primaria, en el brazo de estrógeno solo demostró un 30 a 39% reducción del índice de fractura. Este ensayo por lo tanto confirmo los efectos antifractura de la TH sugerido por estudios previos.³³

Respecto a la Terapia combinada con estrógenos y progesterona (EPT) , el brazo del WHI tuvo resultados similares: un aumento de la DMO total de la cadera , junto con una reducción del 24% del total de las fracturas por osteoporosis. Mujeres en posmenopausia temprana, EPT incremento la DMO de 2% a 3% en región de cadera y columna después de 2 años de terapia. Un descenso en los marcadores de recambio óseo fue observado en respuesta a la TH. ³⁴

La TH (estrógenos solos o EPT) sigue siendo considerada como el tratamiento más efectivo para el manejo medico de los síntomas en la menopausia. Estudios recientes, diseñados para experimentar diferentes dosis de estrógeno para protección del hueso han mostrado una relación lineal de dosis-respuesta desde la más baja a las mas alta dosis. Estos ECA han demostrado la terapia de estrógeno a dosis baja puede prevenir la osteoporosis en la postmenopausia, y la ultradosis

tiene efectos favorables en hueso. Sin embargo ninguna prueba de fractura se ha llevado a cabo con TH a dosis baja y ultra-baja. Una dosis baja es de 0.3mg de estrógenos conjugados o su equivalente (0.5mg estradiol micronizado) ; la mitad de esta dosis es considerada ultra-baja.³⁵

2.2.4. Mama

El riesgo de cáncer de mama asociado con TH en mujeres postmenopausicas es el riesgo que más preocupan a las mujeres y sus médicos tratantes. Se reconoce un mayor riesgo de detección de cáncer de mama después de 5 años de Terapia con estrógenos y progesterona (TEP) con un RR constante alrededor de 1.3 en la mayoría de los estudios clínicos y epidemiológicos. El aumento del riesgo de detección de cáncer de mama con el uso de solo estrógeno parece ser ligeramente inferior que después de uso de TEP.³⁶

Teniendo en cuenta que la mayoría de las mujeres que usan TH para manejo sintomático la utilizan menos de 5 años y que el riesgo de cáncer de mama vuelve a un riesgo basal poco después de la interrupción de la TH , las recomendaciones han sido que el uso a corto plazo de TH para manejo de sintomatología vasomotora conlleva un riesgo bajo para la mujer promedio que entra en la menopausia. El uso de TH a un plazo mayor ha sido considerado motivo de discusión, teniendo en cuenta los beneficios potenciales para su calidad de vida y salud ósea, así como sus riesgos potenciales.³⁷

El aumento del riesgo de detección de cáncer de mama reportado para TH combinada en el WHI (RR, 1.24 IC 95% 0.75 a 2.05) fue consistente con los riesgos descritos en otras cohortes . El riesgo para cáncer de mama invasivo en

un promedio de 2.4 años después del cierre del estudio del WHI no fue significativo (RR, 1.27 IC 95% IC 0.91 a 1.78).³⁸

Muchos otros factores modifican el riesgo para cáncer de mama en igual o mayor medida. Por ejemplo , la menarquía temprana , menopausia tardía , la obesidad postmenopausica y ciertos estilos de vida , como el primer embarazo después de 30 años de edad , la elección de no dar seno materno, no realizar ejercicio regularmente y consumir en exceso alcohol todos conllevan los mismos riesgos, con RR alrededor de 1.3. Aunque estos riesgos son estadísticamente y clínicamente significativos se consideran en general los que son mayores a 3. Los principales factores de riesgo para cáncer de mama oscilan en rangos de 3 para casos de historia familiar positiva a 5 para mujeres con antecedente de biopsia de mama con hallazgos de atipia y a 200 en mujeres premenopausicas con mutación del gen BRCA.³⁹

En el estudio WHI , el brazo de estrógeno solo, no mostro aumento del riesgo de cáncer de mama, de hecho, hubo una disminución no significativa en el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que con estrógeno solo en 7.2 años (RR, 0.82 IC 95% 0.65 a 1.04). Muchas de las mujeres en el brazo de estrógeno tenían sobrepeso: 45% tenían un IMC mayor a 30 , y 36% tenía un IMC entre 25 y 30. A pesar que las mujeres obesas tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama y presentan un riesgo adicional cuando se exponen a TH exógena , en el estudio no se observo incremento en el riesgo de cáncer de mama en esta población.⁴⁰

En el estudio WHI, no existió incremento en el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que utilizaron estrógeno menos de 5 años (incidencia, 0.93 IC 95% 0.80

a 1.04). Más allá de 5 años, la terapia sistémica de estradiol se asocio con incremento del riesgo (1.44, IC 95% 1.29 a 1.59).⁴⁰

Existe evidencia limitada que las mujeres con mayores niveles de estrógenos endógenos tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. Los riesgos que se cree que están relacionados con incremento en exposición a estrógenos, como obesidad y los años de menstruación, no parecen ser aditivos. También existe evidencia considerable que el cáncer de mama es influido tanto, o más, por la producción de estrógeno local en el tejido de la mama a través de la conversión de andrógenos a estrógenos por la actividad de la aromatasa local. A pesar de las marcadas diferencias en los niveles de estrógenos circulantes entre las mujeres pre y postmenopausicas, las concentraciones de E2 en el tejido del cáncer de mama no difiere entre estos dos grupos, una indicación de que la captación de la circulación no contribuye significativamente a la concentración total de E2 en los tumores mamarios, mas bien, la biosíntesis de novo (aromatización periférica del ovario y andrógenos adrenales) desempeña un papel más significativo. Esto puede explicar los hallazgos paradójicos del riesgo relativo bajo para cáncer de mama relacionado con terapia estrogénica exógena y el hecho que los agentes que bloquean la actividad de la aromatasa o los receptores estrogénicos en la mama (SERM) han demostrado ser útiles para la prevención y tratamiento del cáncer de mama.⁴¹

Las mujeres que eligen utilizar TH para la mejoría de la sintomatología vasomotora deben entender que el uso de la hormona a corto plazo es poco probable que altere considerablemente su riesgo personal para cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama para ser mayor con la TEP que con estrógeno solo. No hay aun

pruebas suficientes en apoyo de la progesterona, pero existe evidencia clínica que sugiere que pueden existir diferencias clínicas entre las progestinas en relación con la mama. Se ha reportado que el riesgo de cáncer de mama regresa al riesgo basal posterior al cese de la terapia.³⁶

Por lo que las recomendaciones actuales se basan en la revisión periódica de los riesgos y beneficios de prescribir la TH a mujeres menopáusicas así como la duración del mismo.

2.2.5. Estado de ánimo y esfera cognitiva

La coexistencia de la depresión con la transición menopáusica ha sido reconocida por largo tiempo; sin embargo, se carece de una comprensión clara sobre la correlación con otros factores. Algunos investigadores han atribuido la depresión, a las fluctuaciones hormonales de la menopausia, comparado este periodo con la “ventana de vulnerabilidad” que parece constituir la base para el trastorno del estado de ánimo relacionado con el ciclo menstrual y la depresión posparto. Aunque se ha especulado que la intensa sintomatología vasomotora y la interrupción del sueño presente en la menopausia temprana desencadena un “efecto domino” que conduce a un deterioro del estado de ánimo, aunque se menciona que la depresión puede ocurrir en ausencia de sintomatología vasomotora y alteración en el sueño. Otros investigadores han atribuido la depresión en la menopausia al “Síndrome del nido vacío” y otros factores de estrés que acompañan el envejecimiento (cambio de la imagen corporal, alteración en función sexual, malestar físico).⁴²

Los principales estudios prospectivos y revisiones sistemáticas disponibles no han encontrado asociación entre las alteraciones del estado de ánimo (depresión y ansiedad) y la menopausia. Los factores sociales, familiares, laborales y las alteraciones previas del estado de ánimo se han mostrado más determinantes.⁴³

Con la edad existe una disminución progresiva de la capacidad cognitiva, que varía ampliamente entre las personas. Los determinantes de esta variabilidad son inciertos pero parece que las mujeres presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer que los hombres. A pesar de que las mujeres desarrollan demencia con mayor frecuencia debido a su mayor longevidad, la incidencia específica por edad también muestra tasas superiores entre las mujeres.

Aunque se ha sugerido que el déficit de estrógenos podría proteger a la mujer frente al deterioro cognitivo y la demencia, no se ha encontrado una asociación directa con la menopausia. Los estudios poblacionales han mostrado resultados inconsistentes y los longitudinales no han encontrado asociación entre la menopausia y la disminución de la capacidad cognitiva (dificultad de concentración y pérdida de memoria).⁴⁴

TERAPIA HORMONAL DURANTE LA PERI Y POSMENOPAUSIA.

Indicaciones para la Terapia Hormonal

La recomendación sobre si utilizar o no la TH debe ser parte de la estrategia de prevención en salud , incluyendo el asesoramiento sobre el estilo de vida, la dieta , ejercicio , el tabaquismo y el alcohol para mantener un adecuado estado de salud durante la peri-postmenopausia. Las mujeres con síndrome climatérico moderados

a severos, la TH es el tratamiento de elección y debe ser recomendado como la primera opción, en ausencia de contraindicaciones.⁴⁵

Síntomas Vasomotores

Existe una buena evidencia a partir de ECA , incluyendo el WHI, que los estrógenos son efectivos para el manejo de los bochornos; la mejoría se observa dentro de un periodo de 4 semanas. El manejo de los síntomas vasomotores es la indicación más común para prescripción de TH, la cual generalmente es utilizada en un periodo no mayor a 5 años.⁴⁵

Atrofia Urogenital

Los cambios atróficos en tracto urogenital y sus consecuencias (resequedad vaginal, dispareunia , urgencia urinaria e incontinencia urinaria) presentan mejoría con la terapia Estrogenica que puede ser prescrita vía tópica o sistémica. Cuando se indica exclusivamente para manejo de dicha sintomatología, el tratamiento local con dosis baja, es la vía de elección, la mejoría puede requerir algunos meses.⁴⁵

El tratamiento a largo plazo es usualmente necesario ya que los síntomas recurren con la suspensión del tratamiento. La sexualidad puede ser mejorada con estrógenos solos pero el agregar testosterona puede requerirse, especialmente en mujeres jóvenes con ooforectomía.⁴⁶

Menopausia Prematura

La menopausia prematura (antes de 40 años) y menopausia temprana (antes de 45 años) están asociados con un riesgo acelerado de osteoporosis y, probablemente con enfermedad coronaria. Las mujeres que presentan

menopausia prematura o temprana, se debe ofrecer la TH al menos hasta la edad promedio de menopausia. Actualmente no existe un consenso sobre la mejor forma de TH para estas mujeres.

Los anticonceptivos combinados es una alternativa inicial para la mujer con menopausia prematura. Sin embargo, los datos aun no son concluyentes sobre la eficacia de los AOC para protección contra enfermedad cardiovascular y osteoporosis. El intervalo sin pastilla puede ser omitido en esta situación para evitar la presencia de sintomatología y el sangrado.

Terapia Hormonal

Estrógenos y estrógenos combinados con progestágenos

Una revisión sistemática de Cochrane que incluye 21 ECA y 2511 Mujeres mostró que la administración de TH por vía oral durante un periodo de entre 3 meses y 3 años, comparado con placebo, reduce la frecuencia semanal de los bochornos. La magnitud del efecto está relacionada con la intensidad de los síntomas y la duración del tratamiento. La disminución de los síntomas vasomotores es superior para los estrógenos combinados con progestágenos (OR 0.18; IC del 95%: 0.13-0.24), que para los estrógenos solos (OR 0.37; IC del 95%: 0.26-0.54) ⁴⁸.

Diversos ECA han mostrado la eficacia de los estrógenos administrados por vía transdérmica (gel, parches, implantes) frente al placebo, con o sin progestágeno.

⁴⁹ Los ECA que han comparado la vía de administración oral y transdérmica, y la vía oral y nasal han mostrado una eficacia similar. ⁵⁰

La respuesta individual al tratamiento con estrógenos es variable y las mujeres requieren diferentes dosis. La evaluación de las diferentes dosis de estrógenos orales y transdérmica ha mostrado una reducción de los síntomas vasomotores, aunque en ocasiones ésta no ha alcanzado significancia estadística.⁵¹

La comparación entre los estrógenos conjugados y el 17- β estradiol en las distintas formas de presentación (dosis y vías de administración), según los resultados de las revisiones sistemáticas, confirman su superioridad frente al placebo y no muestra diferencias entre ellos.⁵²

Se ha observado que tras la mejoría inicial durante el primer año, ésta disminuye en el segundo y tercer año, tanto en el grupo de tratamiento como en el control, se observó una elevada respuesta al placebo, alrededor del 50%, que se podría explicar por la historia natural autolimitada de estos síntomas.⁴⁸ La retirada del tratamiento debe realizarse de manera progresiva, para disminuir el riesgo de un efecto rebote. No obstante, actualmente no se dispone de estudios que comparen las diferentes maneras de retirar el TH.

Cuando los estrógenos se administran solos existe un riesgo aumentado de hiperplasia endometrial. Este riesgo se incrementa con la duración del tratamiento, siendo a los 6 meses de 5.4 (IC del 95%: 1.4-20.9) y a los 3 años de 16 (IC del 95%: 9.3- 27.5).⁵³ Asimismo, también aumenta el riesgo de sangrados irregulares y en consecuencia, hay una menor adherencia al tratamiento.

Cuando se añaden progestágenos orales disminuye el riesgo de hiperplasia endometrial y mejora la adherencia terapéutica. Los progestágenos administrados de forma continua muestran mayor protección frente a la hiperplasia endometrial

que administrados de forma secuencial. Los sangrados irregulares son menos frecuentes cuando los progestágenos se administran de forma secuencial. Asimismo, la administración de forma secuencial cada mes, frente a cada tres meses, ofrece una mayor protección.⁵⁴

Otros efectos adversos que se han descrito son náuseas, cefaleas, dolor mamario y aumento de peso. Sin embargo, las náuseas son poco frecuentes y los estudios localizados no muestran diferencias significativas frente al placebo. En cuanto a la mastalgia, los efectos observados son más importantes cuando se administran estrógenos combinados con progestágenos que cuando éstos se administran solos.⁵⁴

Tanto los estrógenos solos como los combinados con progestágenos, presentan riesgos a medio y largo plazo que superan los beneficios. Actualmente, las diferentes dependencias de evaluación de medicamentos recomiendan el tratamiento únicamente a corto plazo y a la dosis mínima eficaz en mujeres con síntomas vasomotores.

Progestágenos

Diversos ECA controlados con placebo han mostrado que los progestágenos administrados vía oral o intramuscular, en mujeres peri y postmenopausicas, con antecedentes de cáncer de mama o de cáncer endometrial , reducen significativamente los síntomas vasomotores.⁵⁵ Sin embargo, los progestágenos administrados en forma de crema han mostrado resultados contradictorios.⁵⁶

Un ECA que comparó los estrógenos con progestágenos en mujeres postmenopausicas mostró una reducción similar de los síntomas vasomotores con ambos tratamientos.⁵⁷

Se dispone de pocos estudios que permitan evaluar e individualizar los efectos secundarios de los progestágenos y se desconoce su seguridad en las mujeres con antecedentes de un cáncer hormono-dependiente.

OTROS TRATAMIENTOS HORMONALES

Tibolona

Es un esteroide sintético descrito como profármaco , con actividad Estrogenica , andrógena y progestágena.⁵⁸ Resultados de revisiones sistemáticas muestran que la tibolona comparada con el placebo, reduce de forma significativa los bochornos y las sudoraciones nocturnas. La eficacia de la tibolona es similar a la de los estrógenos con o sin progestágenos. La dosis de 2.5 mg/día de tibolona es la óptima y ha sido la más utilizada en la mayoría de los ECA.⁵⁹ Se ha demostrado que reduce las fracturas lumbares en población de edad avanzada (edad media de 68 años).⁵⁸

La tibolona parece estar asociada con un pequeño aumento del riesgo del evento cerebrovascular cuando se utiliza en mujeres mayores de la edad de 60 años. No ha sido asociada con incremento de riesgo de tromboembolismo venoso y de hecho incrementa la fibrinólisis.

Los diferentes ECA no muestran a corto plazo efectos adversos importantes, se ha descrito un aumento del riesgo de sangrados irregulares y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad. Aparentemente parece tener un mínimo efecto en

la sensibilidad en los senos y la densidad mastográfica, pero su seguridad en pacientes de cáncer de mama no se ha demostrado adecuadamente.⁵⁸

Andrógenos

El Reemplazo de andrógenos debe ser considerado en las mujeres con signos y síntomas de insuficiencia de andrógenos, por ejemplo (trastorno del deseo sexual hipoactivo).

El manejo con andrógenos es particularmente importante en mujeres con salpingooforectomía bilateral en quien se pierde el 50% de la producción de testosterona.

La evidencia de los beneficios y la seguridad de la DHEA (dehidroepiandrosterona) es poca, salvo en las mujeres con insuficiencia suprarrenal. Las presentaciones de DHEA son habitualmente no muy bien determinadas, y se ha encontrado tener distintas cantidades de la hormona presente.⁶⁰

TRATAMIENTOS NO HORMONALES

Inhibidores Selectivos de la recaptura de Serotonina

- Fármacos Neuro activos, con capacidad para mejorar los síntomas vasomotores con eficacia moderada. Aunque no autorizados hasta el momento para esta indicación, se puede utilizar cuando la TH está contraindicada o es una alternativa deseada, como en los pacientes que han sido tratados para cáncer de mama.⁶¹

- Recientes investigaciones sobre un metabolito de la venlafexina (succinato desvenlafexina) ha demostrado mejora de los síntomas vasomotores y del estado de ánimo.⁶²

Gabapentina⁶³

- Pequeños ensayo clínicos aleatorizados han demostrado eficacia hasta el 60% de la gabapentina en reducción de los síntomas vasomotores.
- Entre los efectos adversos se han descrito somnolencia, vértigo, rash, y edemas maleolares. La evidencia sobre estos efectos adversos, tanto a medio como a largo plazo, es insuficiente.

Fitoestrogenos

Actualmente y propiciado por los riesgos del TH existe un mayor interés en las terapias alternativas. A pesar de que la evidencia científica es escasa, la utilización de las terapias alternativas está muy extendida. Muchas mujeres prefieren utilizar las terapias alternativas por ser aparentemente más naturales. En nuestro medio se desconoce su utilización, pero al igual que en otros países, estos tratamientos están disponibles en tiendas naturistas y farmacias.

Los fitoestrógenos son sustancias de origen vegetal con efectos estrogénicos. Entre los principales fitoestrógenos están: las isoflavonas (predominantemente en la soya y el tofu, aunque también en otras legumbres, frutas y vegetales), los lignanos (cereales, frutas, vegetales y semillas) y los cumestanos (alfalfa). De estos tres grupos de fitoestrógenos, las isoflavonas son las más estudiadas.⁶⁴

Una revisión sistemática que incluye 10 ECA controlados con placebo muestra una discreta eficacia de los suplementos de isoflavonas derivados de la soya, aunque la heterogeneidad de los estudios cuestiona este resultado.⁶⁵

Un ECA que evaluó el papel de una dieta rica en fitoestrógenos no mostró diferencias significativas al ser comparada con una dieta habitual.⁶⁶

Los ECA que han evaluado los fitoestrógenos en mujeres con cáncer de mama no han demostrado que éstos sean eficaces en el alivio de los síntomas vasomotores.

⁶⁷ Entre los efectos adversos se han descrito náuseas, sangrados genitales, estreñimiento, alergia y aumento de peso.

Hierbas medicinales

Cimicífuga racemosa

Dos ECA han mostrado que la cimicífuga es superior al placebo en el control de los síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas, aunque en uno de ellos sin significancia estadística.^{68,69}

Un ECA controlado con placebo en mujeres con cáncer de mama no ha mostrado resultados favorables, ni en la frecuencia ni la intensidad de los síntomas.⁷⁰

A pesar de que la cimicífuga no ha demostrado de manera concluyente su eficacia⁷¹, su utilización en el tratamiento de los síntomas vasomotores está aprobada por la comisión del Gobierno Alemán que regula la seguridad y la eficacia de las hierbas medicinales. La cimicífuga a corto plazo no presenta efectos adversos ni interacciones con otros fármacos.

CONTRAINDICACIONES (especificado por autoridades reguladoras) ⁷²

La TH generalmente no debe prescribirse en las siguientes circunstancias:

- Actual, antecedente o sospecha de cáncer de mama.
- Sospecha actual de tumores dependientes de estrógenos.
- Hemorragia genital de etiología no diagnosticada.
- Hiperplasia endometrial sin tratamiento.
- Antecedente idiopático o actual de evento de tromboembólico venoso.
- Antecedente o Enfermedad activa arterial tromboembólica (angina ,infarto al miocardio)
- Hipertensión sin tratamiento
- Enfermedad hepática activa
- Hipersensibilidad a los componentes activos farmacológicos.
- Porfiria cutánea

INICIO DEL TRATAMIENTO ⁷³

Como principio general, la TH debe ser iniciada para el manejo de los síntomas de la menopausia ,se debe recomendar a las mujeres con menopausia prematura , independientemente de la sintomatología , con el fin de prevenir las secuelas a las plazo del estado hipoestrogenico.

Perimenopausia

El tratamiento será determinado por el tipo de síntoma.

El tratamiento hormonal incluye lo siguiente:

- Progestágenos durante la segunda mitad del ciclo o el dispositivo intrauterino de levonorgestrel, si la alteración menstrual es el principal síntoma.

- TH secuencial o estrógeno con dispositivo intrauterino de levonorgestrel si la sintomatología vasomotora ha comenzado.
- Dosis bajas de AO , si es necesaria o no la anticoncepción y/o control de menstruación.

Postmenopausia

El inicio temprano de la TH en pacientes sintomáticos es de gran importancia; ya que permite tanto el alivio de los síntomas y protege contra los efectos de la deficiencia de estrógenos.

Recomendación dosis TH ⁷³

La dosis inicial de estrógeno debe ser la más baja necesaria para alivio de los síntomas de manera eficaz con el fin de minimizar riesgos y los efectos secundarios.

Las dosis que han demostrado eficacia en base a la mejoría de los síntomas en la mayoría de mujeres son:

- 0.5-1 mg 17B-estradiol (vía oral)
- 0.3-0.45 mg estrógenos equinos conjugados (vía oral)
- 25- 37.5ug estradiol transdermico (parche)
- 0.5 – 1.0mg estradiol gel.

Cuando se elija estrógeno solo, secuencial o terapia continua combinada, la dosis efectiva más baja debe ser la recomendada.

Los síntomas deben ser re-evaluados posterior a 8-12 semanas de tratamiento y ajuste de dosis de TH en caso necesario. Una dosis mayor puede ser necesaria en 20% de los pacientes.

La necesidad de dosis más elevadas se re-evalúa en cada consulta , con una reducción de la dosis cuando sea posible.

Las mujeres con falla ovárica prematura necesitan una dosis inicial más alta respecto mujeres menopáusicas de mayor edad.

Duración del tratamiento ⁷³

La duración de TH depende de la indicación del tratamiento

- La indicación apropiada , dosis y tipo de TH debe ser reevaluada anualmente.
- La necesidad de continuar con el tratamiento para alivio de los síntomas solo se puede determinar con suspensión temporal de la terapia o reducción en la dosis, esto puede ser considerado en intervalos regulares , en base a preferencia del paciente , riesgos y beneficios. Si los síntomas no recurren, la TH puede suspenderse.
- La terapia local puede ser necesaria en un largo periodo para el alivio de la sintomatología de la atrofia urogenital.

Vías de administración ⁷²

La vía de administración no oral puede ofrecer algunas ventajas y desventajas.

Debido a la falta del efecto del primer paso en el hígado, la vía no oral puede ser

preferible en las mujeres con hipertrigliceridemia , enfermedad hepática y migraña. En estudios observacionales y de casos y controles muestran un efecto neutral en el riesgo de trombosis venosa, incluso en mujeres con factores de riesgo como la obesidad y la trombofilia.

Para las mujeres con síntomas exclusivos de atrofia urogenital, la dosis baja de estrógenos vía vaginal es la recomendada.

Algunas mujeres con terapia sistémica presentan sintomatología urogenital, en ellas, la terapia adicional local es recomendada.

Vigilancia del tratamiento ⁷³

La evaluación antes del inicio del tratamiento debe incluir historia clínica, exploración física completa. El interrogatorio directo , en particular , las posibles indicaciones y contraindicaciones para TH , incluyendo sintomatología de la menopausia , ciclos menstrual , antecedente de historia familiar de fractura por osteoporosis , tromboembolismo venoso , migraña , cáncer de mama y enfermedad cardiovascular. Los pacientes deben ser reevaluados anualmente.

Los estudios paraclínicos que se requieren incluyen.

- Mastografía (acorde a NOM-041-SSA2-2002)
- Ultrasonido vaginal y/o biopsia endometrial.
- Citología Cervical.
- Densitometria Ósea.
- Química sanguínea, Perfil de Lípi

TERAPIA HORMONAL POSTERIOR AL CANCER GINECOLOGICO

Cáncer de Endometrio

El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más común en países desarrollados. Es más frecuente en las mujeres postmenopausicas, sin embargo el 20-25% de las mujeres afectadas son pre menopáusicas y el 5% son menores de 40 años. La mayoría de los canceres de endometrio se diagnostican en etapas tempranas (estadio I-II FIGO) con un buen pronostico en general y una tasa de supervivencia a 5 años de más del 85%. En consecuencia la calidad de vida es una cuestión importante para las mujeres afectadas. El tratamiento del cáncer de endometrio involucra histerectomía y salpingooforectomia bilateral. Los anexos son resecados para evitar metástasis ovárica o cáncer de ovario sincrónico, que ocurre en el 5% de los casos. La radioterapia se administra como tratamiento primario en las situaciones donde el cáncer esta localmente avanzado o la paciente no es apta para cirugía.

Existen dos tipo de CE : el tipo I representa aproximadamente el 90% de los casos. Se trata de un cáncer estrógeno-dependiente, que tiende a ser del tipo celular endometroide , los receptores de estrógeno y progesterona positivos generalmente se presentan en bajo grado. El CE tipo II ocurre principalmente en mujeres postmenopausicas y no es estrógeno-dependiente. Tiende a ser del tipo seroso papilar o de células claras, es más agresivo en relación al grado histológico, y carece de receptores de estrógeno y progesterona. Los factores de riesgo para el CE tipo I están bien establecidos e incluyen el uso de estrógenos sin oposición y la obesidad. El estado hiperestrogenico en las mujeres obesas puede

ser ocasiona por ambos, la deficiencia crónica de progesterona, debido a la anovulación y el incremento de la conversión periférica de andrógenos a estrógenos en tejido adiposo periférico.⁷⁴

Como el estrógeno juega un papel destacado en la carcinogénesis de la mayoría de los canceres de endometrio, parece estar contraindicado reponer esta hormona posterior al tratamiento de la patología. Sin embargo, no existe evidencia sustentable respecto a la TH influya adversamente en los resultados, estimulando el crecimientos de las células tumorales ocultas.⁷⁵

Diversos estudios clínicos se han realizado sobre este tema y ninguno ha sido capaz de demostrar un mayor riesgo de recurrencia o muerte con terapia con estrógenos (TE) posterior al CE. Por el contrario, un aumento de la supervivencia con TE ha sido publicada. Además, no se ha encontrado un beneficio adicional el agregar progesterona (TH combinada) , aunque los estudios son limitados (tabla 2).

Cuarenta y siete pacientes incluidas en el estudio retrospectivo de Creasman et al⁷⁶ utilizaron estrógenos conjugados vía oral, vaginal y ambas vías oral y vaginal posterior al cáncer de endometrio estadio I. La TE se inicio en promedio 15 meses (0-81 meses) posterior a la cirugía. Se observo un porcentaje de recurrencia 2% vs 15% y un mayor periodo libre de enfermedad en el grupo de TE en comparación con controles.

Lee et al⁷⁹ Comparo en su estudio 44 pacientes con CE bajo TH vs 99 controles. En el 57% de los pacientes la TE se inicio 12 meses posteriores al tratamiento. No se observo recurrencia en el grupo con TE, mientras 8% de los pacientes del grupo control presento recaída. Sin embargo, el grupo de TE constaba de

pacientes más jóvenes con características de bajo riesgo en comparación con el grupo control.

Chapman et al ⁸⁰ examinaron 62 pacientes con CE estadio I y II. La media de inicio de Terapia con estrógenos postoperatorio fue 8 meses (0-108 meses). Ninguno de los dos grupos mostraron una diferencia significativa en la tasa de recurrencia y en la supervivencia, aunque los resultados sugieren un incremento del periodo libre de enfermedad en el grupo de TE. Pero los grupos no eran similares, el grupo control tenía mayor edad respecto las pacientes con TE.

Suriano et al ⁸¹ publicó un estudio comparativo de 75 pacientes con CE estadio I-III manejadas con terapia con estrógenos y adecuadamente pareadas con grupo control. La TE se inicio en un periodo de 6 meses posterior a la cirugía. Una menor tasa de recurrencia 1% vs a 14% se observo en usuarias y no usuarias respectivamente. También se presento mayor periodo libre de enfermedad en pacientes con TE.

El estudio de Ahyar et al ⁸² comparo 50 pacientes contra 52 controles con cáncer de endometrio estadio I y II. Todos los pacientes recibieron terapia hormonal combinada de 4 a 8 semanas posterior a la cirugía. No se observo recurrencia en el grupo de TH, mientras que una paciente control presento recurrencia. Este estudio, sin embargo, no fue aleatorizado y el tamaño de la muestra era pequeño.

4

Estudios sobre Terapia Hormonal posterior al cáncer de endometrio

| Autor | Tipo de estudio | TH vs controles | Estadio del tumor (ET) | Tipo de TH | Duracion de TH (meses) | Duracion del seguimiento (meses) | Recurrencia TH vs controles | Conclusiones del estudio |
|------------------------|-------------------------------|-----------------|--------------------------|--|------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--|
| Creasman ¹⁵ | Casos-contróles | 47/174 | Estadio I | EC oral/vaginal Ambos | Media 32 | 25-150 | 1 vs 26 | El CE no es contraindicación para TH en pacientes en estadio I. |
| Byrant ¹⁶ | Cohorte retrospectiva | 20 | Estadio II | EC con/sin Depo Provera | 12-132 | 42-168 | No recurrencia | Ningun paciente presentó recurrencia en el periodo posterior al tratamiento. |
| Baker ¹⁷ | Cohorte retrospectiva | 31 | NE | Estrogénos Oral/vaginal transdemico | | 16 años | No recurrencia | Los resultados clínicos iniciales no muestran incremento en recurrencia o mortalidad con TE utilizada en el postoperatorio. |
| Lee ¹⁸ | Casos controles | 44/99 | Estadio I | Estrogénos oral E + P | Media 64 | 24-84 | O vs 8 | La terapia estrogénica postoperatoria es segura en pacientes seleccionados de bajo riesgo. |
| Chapman ¹⁹ | Casos controles retrospectivo | 62/61 | Estadio quirúrgico I-II | Estrogénos oral/vaginal con/sin AMP 2.5mg | Media 49.1 | Media 57.1 | 2 vs 8 | No existe evidencia que los estrogénos disminuyen el periodo libre de enfermedad o incrementan el riesgo de recurrencia en estadios tempranos. |
| Surano ²⁰ | Cohorte retrospectiva | 76/76 | Estadio quirúrgico I-III | Estrogénos oral con/sin AMP 2.5mg | Media 83 | Media 83 | 2 vs 11 | La TE con o sin progestinona no incrementa aparentemente la tasa de recurrencia o muerte en sobrevivientes al CE. |
| Ayhan ²¹ | Casos controles prospectivo | 50/52 | Estadio Quirúrgico I-II | EC 0.825mg + 2.5mg AMP | Media 49.1 | Media 49.1 | O vs 1 | El uso inmediato postoperatorio de TH no incrementa la recurrencia o muerte en sobrevivientes al CE. |

AMP: acetato medroxiprogesterona; CE: cáncer de endometrio; E: estrógeno; EC: Estrogénos Conjugados; NE: no especificado; P: Progestágeno; T: testosterona; TE: Terapia con estrogénos.

TH: Terapia Hormonal

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El éxito del tratamiento de pacientes con cáncer, se ha manifestado, en una población cada vez mayor de sobrevivientes a padecimientos oncológicos. Posterior al manejo del cáncer de endometrio, una población significativa de pacientes manifiesta bochornos, insomnio, incremento de irritabilidad, fatiga, depresión, vaginitis atrófica, atrofia genital, dispareunia y osteopenia. Esta sintomatología es el resultado directo del tratamiento del cáncer que incluye castración (menopausia artificial inducida por cirugía), quimioterapia o radioterapia.

Con el incremento de población sobreviviente al cáncer de endometrio, la interrogante de la administración de terapia hormonal en la postmenopausia en más que una cuestión de comodidad: involucra efectos a largo plazo a nivel óseo y cardiovascular.

En la actualidad, la terapia combinada de estrógenos y progesterona probablemente no se contraindica en pacientes que sobreviven a un cáncer endometrial en estadio I y II, aunque hasta el momento no existe una evidencia circunstancialmente sustentable.

En el INPerIER se desconoce la tasa de recurrencia en pacientes que sobreviven a un cáncer de endometrio y utilizan TH, por lo que se plantea la siguiente:

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la tasa de recurrencia de cáncer en pacientes que sobreviven al cáncer de endometrio con Terapia hormonal Vs pacientes sin Terapia hormonal en el INPerIER.?

JUSTIFICACIÓN

Cada año un gran número de mujeres reciben tratamiento por cáncer; muchas de ellas se encuentran en la postmenopausia, mientras otras pacientes más jóvenes, con función ovárica normal al momento del diagnóstico, presentan menopausia temprana provocada por la cirugía, o quimioterapia, o la necesidad de radioterapia en la región pélvica.

Los avances en el área diagnóstica y terapéutica, han mejorado el curso clínico de pacientes con cáncer o periodos mayores de supervivencia posterior a la cirugía primaria.

Los síntomas y efectos a largo plazo de la deprivación de estrógenos son un problema importante para estas pacientes, afectando la calidad de vida aunado a los efectos del envejecimiento y deficiencia hormonal.

Este tema es gran causa de debate, mas aun que existe escasa evidencia clínica y epidemiológica. En este documento, con la información disponible se busca conocer el riesgo de recurrencia y efectos adversos entre pacientes con síndrome climatérico con antecedente de cáncer de endometrio, que reciben terapia hormonal vs las que no lo reciben. En un intento de concluir en cuanto a el uso de la terapia hormonal posterior al cáncer de endometrio en nuestra población

OBJETIVO GENERAL

Conocer la tasa de recurrencia en pacientes postmenopausicas manejadas con TH Vs pacientes sin TH que sobreviven a un cáncer de endometrio en el INPerIER.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir la tasa de recurrencia de cáncer de endometrio en pacientes manejadas con Terapia Hormonal.
- Conocer el número de pacientes con antecedente de cáncer de endometrio que reciben Terapia Hormonal en el Departamento de Climaterio en el Instituto Nacional de Perinatología.
- Conocer si el tratamiento sintomático del síndrome vasomotor en pacientes con antecedente cáncer de endometrio modifica la evolución de la enfermedad.
- Describir si la Terapia Hormonal modifica el periodo libre de enfermedad en pacientes con síndrome vasomotor y antecedente de cáncer de endometrio.
- Proponer un algoritmo para la elección adecuada de pacientes oncológicas candidatas a manejo con terapia hormonal.

HIPOTESIS DE TRABAJO

La tasa de recurrencia de cáncer en pacientes que sobreviven al cáncer de endometrio en estadios tempranos manejadas con TH es similar a la tasa de recurrencia en pacientes sin TH.

CAPITULO 2

MATERIAL Y METODOS

1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Observacional

2. TIPO DE DISEÑO

Estudio cohorte histórica

3. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

Retrolectivo , analítico

METODOLOGIA

- **LUGAR Y DURACIÓN**

Se realizo el estudio en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, en el Departamento de Oncología, en el periodo de 1 enero 2000 al 31 diciembre 2008.

- **UNIVERSO , UNIDADES DE OBSERVACIÓN , MÉTODOS DE MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA**

UNIVERSO

Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio manejado en el departamento de Oncología del INPerIER.

POBLACIÓN

Todas las pacientes con antecedente de cáncer de endometrio y presencia de síndrome climatérico, en seguimiento conjunto en el departamento de Oncología y Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Todas las pacientes con antecedente de cáncer de endometrio y presencia de síndrome climatérico, en seguimiento conjunto en el departamento de Oncología y Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología que cumplan con los criterios de inclusión.

METODO DE MUESTREO

No probabilístico, de casos consecutivos.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluyeron todos los casos que cumplieron todos los criterios de inclusión en el periodo de estudio, en total 29 casos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con el diagnóstico de cáncer de endometrio, para lo cual cumplirían con los siguientes puntos:

1. Antecedente de manejo quirúrgico del cáncer de endometrio.
2. Adecuada estadificación del cáncer.
3. Contar con el tipo histológico del cáncer de endometrio.
4. Mujeres postmenopausicas manejadas en la clínica de climaterio.
5. Contar con los estudios de seguridad para inicio de terapia hormonal.
6. Presentar criterios para inicio de Terapia Hormonal en la postmenopausia.
7. Adecuado seguimiento de las pacientes.

Grupo 1

1. Pacientes con antecedente de cáncer de endometrio que recibieron terapia hormonal.

Grupo 2

1. Pacientes con antecedente de cáncer de endometrio que no recibieron terapia hormonal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Expedientes que no contaran con datos completos para obtener variables del estudio.
2. Pacientes con antecedente de cáncer de mama, cervicouterino o de ovario.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Pacientes que se dieran de baja del Instituto durante el seguimiento del cáncer de endometrio.
2. Pacientes con mala adherencia a la terapia hormonal.
3. Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio referidas al Instituto Nacional de Cancerología.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable dependiente

Recurrencia del Cáncer

Definición conceptual: reaparición del tumor maligno tras un periodo de ausencia de enfermedad. En función de la localización, la recurrencia puede ser: regional o metástasis.

Definición operacional: hallazgos clínicos o paraclínicos de actividad tumoral posterior al manejo inicial del cáncer de endometrio.

Tipo de variable: normal dicotómica; Medición: 1 presente o 2 ausente.

Periodo libre de enfermedad

Definición conceptual: Período de tiempo después del tratamiento de una enfermedad específica durante el cual un paciente no presenta signos de la enfermedad.

Definición operacional: Para este estudio se considero el tiempo transcurrido en años posterior al tratamiento quirúrgico sin signos de recurrencia de la enfermedad.

Tipo de variable: cuantitativa discreta; Escala de medición: años.

Variable independiente

Administración de Terapia Hormonal

Definición conceptual: consiste en tomar dosis regulares de hormonas para reemplazar las hormonas naturales cuya producción disminuye al acercarse la menopausia.

Definición operacional: pacientes con antecedente de cáncer de endometrio que recibieron terapia hormonal, para dichos fines se dividieron en:

Grupo 1

2. Pacientes con antecedente de cáncer de endometrio que recibieron terapia hormonal.

Grupo 2

2. Pacientes con antecedente de cáncer de endometrio que no recibieron terapia hormonal.

Tipo de variable: normal dicotómica; Medición: 1= si, 2 = no

Menopausia

Definición conceptual: cese permanente de la menstruación, el resultado de la pérdida de la actividad folicular ovárica. Se reconoce que ha ocurrido después de 12 meses consecutivos de amenorrea.

Definición operacional: diagnostico retrospectivo de 12 meses consecutivos con amenorrea secundaria sin ninguna causa física o patología evidente.

Tipo de variable: normal dicotómica

Medición: presente o ausente

Variables confusoras

Tipo Histológico

Definición conceptual: se basa en el estudio de la estructura microscópica, la composición y la función de los tejidos.

Definición operacional: descripción histológica documentada en el reporte de anatomía patológica

Tipo de variable: nominal politomica

Escala de medición: descriptivo por numeración (1: endometroide; 2: adenoescamoso; 3: mucinoso; 4: células claras; 5: papilar; 6: adenocarcinoma)

Grado de diferenciación

Definición conceptual: En cáncer, se refiere a la madurez (desarrollo) de las células cancerosas de un tumor. Las células tumorales diferenciadas se asemejan a las células normales; tienden a crecer y diseminarse a un ritmo más lento que las células tumorales indiferenciadas o mal diferenciadas, que carecen de la estructura y la función de las células normales y crecen sin control.

Definición operacional: descripción de la diferenciación celular documentada en el reporte de anatomía patológica.

Tipo de variable: nominal politomica

Escala de medición: descriptivo por numeración (1: grado X no puede ser evaluado; 2: Grado 1 bien diferenciado; 3: G2 moderadamente bien diferenciado; 4: G3 mal diferenciado; 5: G4 indiferenciado).

RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizó en una hoja de captura de datos de Excel en la cual se incluyeron las variables de nombre, registro de paciente, edad, gestas, tipo histológico del cáncer, estadio del cáncer, grado de diferenciación, tratamiento quirúrgico, criterios de inicio de terapia hormonal, tratamiento sintomático, tratamiento hormonal y periodo libre de enfermedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con Windows SPSS versión 16.

Se realizó un análisis descriptivo de los grupos de estudio, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, para comparar los grupos se utilizaron pruebas no paramétricas, considerando un nivel de significancia $p < 0.05$.

CAPITULO 3

RESULTADOS

Cáncer de endometrio

En el periodo de tiempo establecido para este estudio, se atendieron en el departamento de Oncología del INPerIER 56 pacientes con diagnostico de cáncer de endometrio, de este total, veintiún mujeres presentaron estadios avanzados, quedando un grupo de treinta y cinco pacientes en estadios I y II de cáncer de endometrio, eliminando seis pacientes que no presentaban síndrome climatérico ,veintinueve pacientes cumplieron con los criterios para considerarse casos de antecedente de cáncer de endometrio con criterios para administración de terapia hormonal,. Se incluyeron 11 pacientes en el grupo 1 (TH) y 18 pacientes en el grupo 2(sin TH).

Evaluación de factores de riesgo

No encontramos diferencia estadística en la edad. La paridad se explica en la tabla 3, encontramos que en ambos grupos el mayor porcentaje de las pacientes eran nuligestas considerado un factor de riesgo importante.

| | Grupo 1 n: 11 | Grupo 2 n: 18 | |
|-------------|----------------|----------------|---------------|
| | Mediana | Mediana | ValorP |
| Edad | 45.3 | 45 | ns |

Tabla 3. Comparativa edad

Dentro de los factores de riesgo (tabla 4), la presencia de obesidad en las pacientes se presento en el 72.7% en el grupo 1, y 83.3% en el grupo 2, Respecto a la presencia de comorbilidad como Diabetes se presento en el 36.4% de las pacientes que recibieron TH y 22.2% en el grupo 2. El 18.2 % de la pacientes en el grupo 1 presentaba hipertensión arterial y 27.8% en el grupo 2.

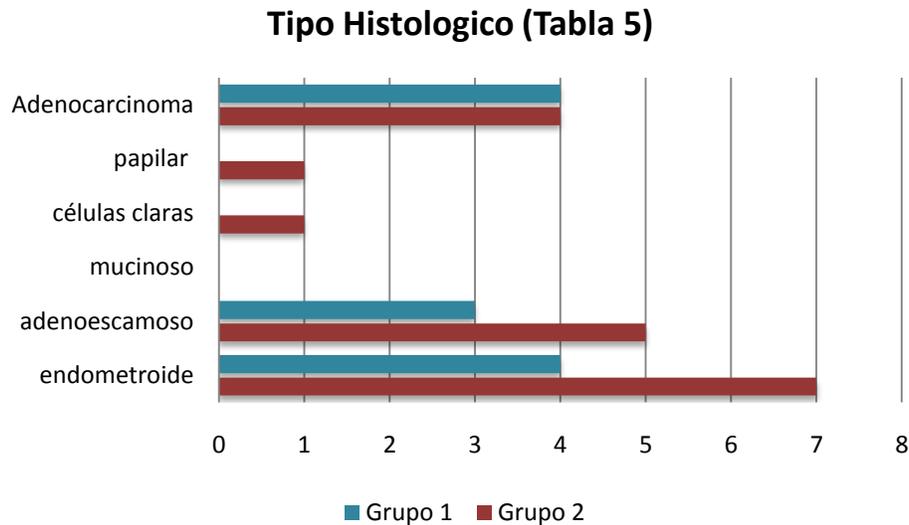
El antecedente de tabaquismo solo estuvo presente en una paciente (9.1%) en el grupo 1 y una paciente (5.5%) en el grupo 2.

| | Grupo 1 n: 11 | | Grupo 2 n: 18 | | ValorP |
|---------------------|---------------|--------|---------------|--------|--------|
| | N | % | N | % | |
| Nuligestas | 6 | 54.5 % | 8 | 44.4 % | ns |
| Primigesta | 2 | 18.2 % | 5 | 27.8 % | ns |
| Multigesta | 3 | 27.3 % | 5 | 27.8 % | ns |
| IMC > 30 | 8 | 72.7% | 15 | 83.3% | ns |
| Diabetes | 4 | 36.4% | 4 | 22.2% | ns |
| Hipertensión | 2 | 18.2% | 5 | 27.8% | ns |
| Tabaquismo | 1 | 9.1 % | 1 | 5.5% | ns |

Tabla 4. Comparativa factores de riesgo

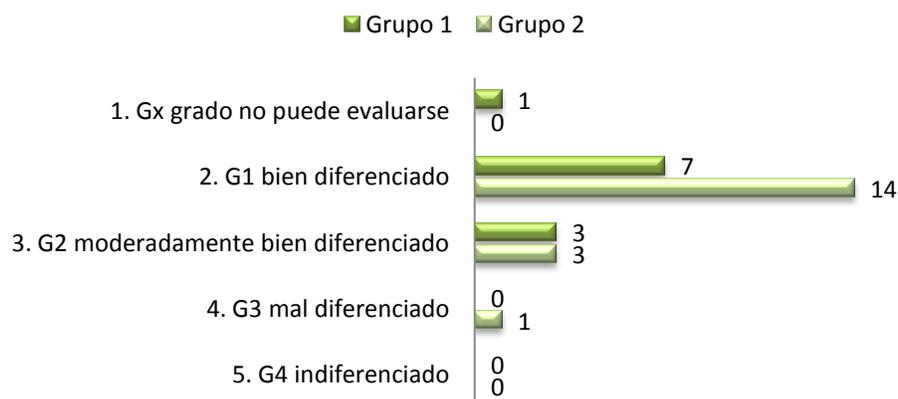
Tipo histológico, grado de diferenciación y Estadío del cáncer de endometrio

El tipo histológico más frecuente fue el endometroide (37.9%), seguido de adenocarcinoma (27.6%), células claras (3.4%) el menos frecuente con reporte de un solo caso papilar (3.4%) . (Tabla 5)



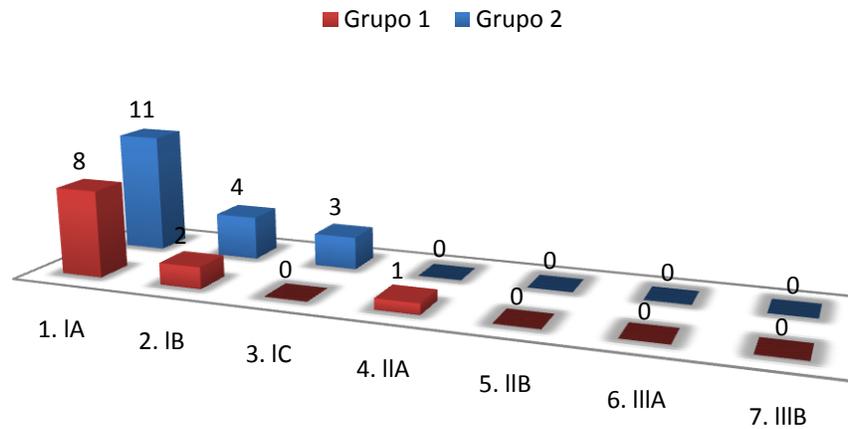
El grado de diferenciación de los tumores presento mayor frecuencia el bien diferenciado (72.4%) seguido del G2 moderadamente bien diferenciado (20.7%), G3 mal diferenciado (3.4%) no existió ninguno con grado G4 indiferenciado.(Tabla6)

Grado de diferenciación (Tabla 6)



El estadio del cáncer más frecuente fue en etapas tempranas IA (65.5%) , seguido del IB (20.7%) , IC (10.3%) un solo caso para IIA (3.4%). (Tabla 7)

Estadio del cancer (Tabla 7)



Manejo del cáncer de endometrio

El tratamiento del cáncer de endometrio fue quirúrgico en el 100% de las pacientes. En el grupo que recibió terapia hormonal , el 81.8% fueron intervenidas quirúrgicamente con rutina abierta de endometrio, el 18.2% restante por vía laparoscopica.

En las pacientes que no recibieron TH, el abordaje fue por vía laparoscopica en el 16.7% y 83.3% rutina abierta de endometrio.

| | Grupo 1 n: 11 | | Grupo 2 n: 18 | | ValorP |
|-------------------------------|---------------|--------|---------------|--------|--------|
| | N | % | N | % | |
| Quirúrgico | 11 | 100 % | 18 | 100 % | ns |
| ◦ Rutina Abierta | 9 | 81.8 % | 15 | 83.3 % | ns |
| ◦ Rutina Laparoscopica | 2 | 18.2 % | 3 | 16.7 % | ns |

Tabla 8. Comparativa manejo quirúrgico

La evolución a través del tiempo en las pacientes con antecedente de cáncer de endometrio que recibieron terapia hormonal presentaron una media en el periodo libre de enfermedad de 4.82 años con un mínimo de 2 años y un máximo de 8 años, en comparación con el grupo que no recibió terapia hormonal con una media de 4.1 años con un mínimo de 2 años y un máximo de 8 años de periodo libre de enfermedad, sin presentar una diferencia estadística. (Tabla 9)

| | Grupo 1 n: 11 | | Grupo 2 n: 18 | | ValorP |
|---|---------------|-----------|---------------|-----------|--------|
| | Mediana | Min max | Mediana | Min max | |
| Periodo libre de enfermedad (años) | 4.82 | (2-8años) | 4.1 | (2-8años) | Ns |

Tabla 9. Comparativa periodo libre enfermedad

Terapia Hormonal

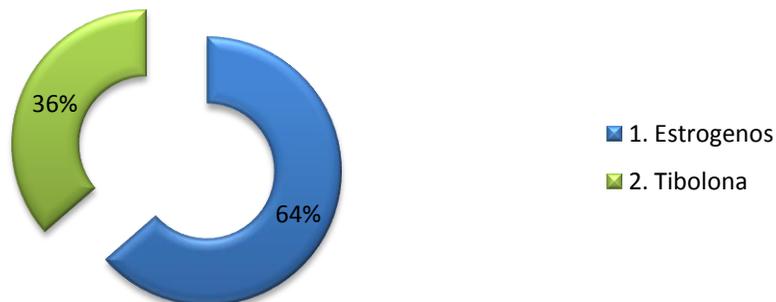
De las principales indicaciones para inicio de terapia hormonal es la presencia de bochornos por lo que se describe la intensidad de los bochornos de cada grupo (tabla 10). La mayor frecuencia, fue bochornos leves en el grupo 1 (54.5%), a diferencia del grupo 2 los bochornos moderados (55.6%).

| Terapia Hormonal | | | | | |
|--------------------|---|----------|----|----------|--|
| | | Si n: 11 | | No n: 18 | |
| Grado de bochornos | N | % | N | % | |
| ◦ Leve | 6 | 54.5 % | 6 | 33.3 % | |
| ◦ Moderado | 4 | 36.4 % | 10 | 55.6 % | |
| ◦ Severo | 1 | 9.1 % | 2 | 11.1 % | |

Tabla 10. Comparativa grado de bochornos

De las pacientes que se administro terapia hormonal se indico estrógenos en el 64% de las pacientes y tibolona en el 36%.

Tipo de Terapia Hormonal



Respecto al tiempo de administración de la Terapia hormonal (Tabla 11), el mínimo periodo de administración de 24 meses y máximo de 60 meses con un promedio de tiempo de administración de la Terapia Hormonal de 38 meses.

El 63.6% de las pacientes tuvo adecuada adherencia al manejo con terapia hormonal, el 36.4% suspendió el tratamiento por iniciativa propia con un tiempo mínimo de administración de 24 meses y un máximo de 36 meses previo a la suspensión de la terapia hormonal.

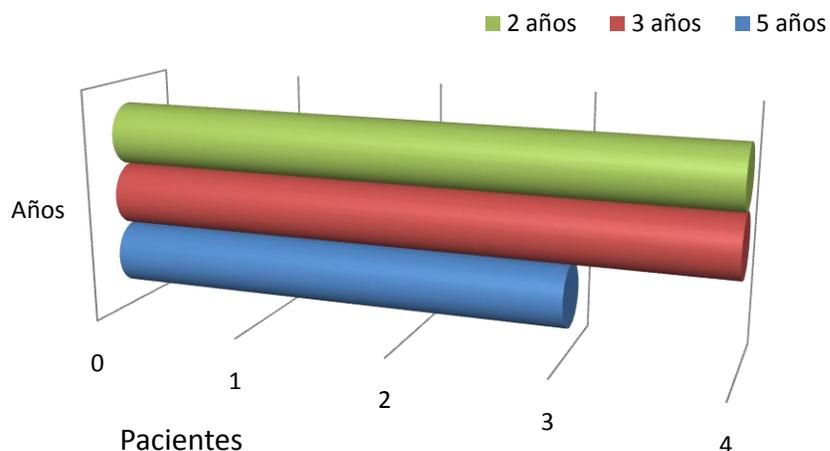


Tabla 11 . Tiempo de administración de terapia hormonal.

En el grupo 2, no se administro Terapia hormonal, fueron manejadas con tratamiento sintomático el 44.4 % de las pacientes distribuyéndose de la siguiente manera; veraliprida en el 75% de las pacientes, fitoestrogenos 12% y cimifuga racemosa el 13%, de este grupo de pacientes ninguna presento recurrencia del cáncer.(Tabla 12)

La media del periodo libre de enfermedad en el grupo 1 fue de 58 meses, sin encontrar diferencia estadística respecto al grupo 2 de 52 meses. (Tabla 13)

| | Grupo 1 n: 11 | | Grupo 2 n: 18 | | ValorP |
|---|---------------|-----------|---------------|-----------|--------|
| | Mediana | min-max | Mediana | min-max | |
| Periodo libre de enfermedad (años) | 4.82 | (2-8años) | 4.1 | (2-8años) | Ns |

Tabla 13. Periodo libre de enfermedad.

Factores que influyeron en la recurrencia

Se analiza las pacientes del grupo 1 y 2, con el objetivo principal de establecer factores que intervengan en la recurrencia del cáncer en base a las variables estudiadas.

Respecto al número de embarazos, el antecedente de un solo embarazo estuvo presente en la paciente con recurrencia del cáncer, el cual se trato embarazo molar. (Tabla 14)

| Gestas | Recurrencia | | total |
|------------------|-------------|----|-------|
| | Si | no | |
| Nuligesta | 0 | 14 | 14 |
| 1 embarazo | 1 | 6 | 7 |
| 2 embarazos | 0 | 3 | 3 |
| 2 o más embarazo | 0 | 5 | 5 |
| total | 1 | 28 | 29 |

Tabla 14. Antecedentes obstétricos.

El tipo histológico asociado a la recurrencia del cáncer fue el de células claras, no se presento ningún caso de este tipo histológico en las pacientes sin recurrencia.

| Tipo Histológico | Recurrencia | | total |
|------------------|-------------|----|-------|
| | Si | no | |
| endometroide | 0 | 11 | 11 |
| adenoescamoso | 0 | 8 | 8 |
| mucinoso | 0 | 0 | 0 |
| Células claras | 1 | 0 | 1 |
| Papilar | 0 | 1 | 1 |
| adenocarcinoma | 0 | 9 | 9 |
| total | 1 | 28 | 29 |

Tabla 15. Tipo histológico.

En la paciente con recurrencia del cáncer se presento el siguiente grado de diferenciación; G2 (moderadamente bien diferenciado). Existió una paciente con G3(mal diferenciado) sin recurrencia del cáncer. En el 72.4% de las pacientes el grado de diferenciación fue G1(bien diferenciado).

| Grado de diferenciación | Recurrencia | | Total |
|------------------------------------|-------------|----|-------|
| | Si | no | |
| Gx grado no puede evaluarse | 0 | 1 | 1 |
| G1 bien diferenciado | 0 | 21 | 21 |
| G2 moderadamente bien diferenciado | 1 | 5 | 6 |
| G3 mal diferenciado | 0 | 1 | 1 |
| G4 indiferenciado | 0 | 0 | 0 |
| Total | 1 | 28 | 29 |

Tabla 16. Grado de diferenciación.

Se presento un caso estadio IC asociado con la recurrencia del cáncer, sin embargo existió un caso IIA a la cual se administro terapia hormonal sin recurrencia, El estadio IA represento el 63.3% del total de las pacientes.

| Estadio | Recurrencia | | total |
|---------|-------------|----|-------|
| | Si | no | |
| IA | 0 | 19 | 19 |
| IB | 0 | 6 | 6 |
| IC | 1 | 2 | 3 |
| IIA | 0 | 1 | 1 |
| IIB | 0 | 0 | 0 |
| IIIA | 0 | 0 | 0 |
| IIIB | 0 | 0 | 0 |
| Total | 1 | 28 | 29 |

Tabla 17. Estadios del cáncer de endometrio.

En el caso de recurrencia del cáncer tenía el antecedente de abordaje abierto de rutina de endometrio, el cual se realizo en el 82.8% de las pacientes, en 5 pacientes (17.2%) el abordaje fue por laparoscopia sin recurrencia del cáncer.

| Técnica quirúrgica | Recurrencia | | Total |
|------------------------------------|-------------|----|-------|
| | Si | no | |
| Rutina abierta de endometrio | 1 | 23 | 25 |
| Rutina laparoscopica de endometrio | 0 | 5 | 5 |
| Total | 1 | 28 | 29 |

Tabla 18. Técnica quirúrgica.

De las pacientes que se les administró terapia hormonal (estrógenos o tibolona) no presentaron recurrencia del cáncer.

El 64% de las pacientes recibió solo estrógenos y el 36% recibió tibolona sin presentar recurrencia del cáncer.

| Tipo de Terapia Hormonal | Recurrencia | | total |
|--------------------------|-------------|----|-------|
| | Si | no | |
| Estrógenos | 0 | 7 | 7 |
| Tibolona | 0 | 4 | 4 |
| total | 0 | 11 | 11 |

Tabla 19. Tipo de terapia hormonal.

En base al tiempo de administración de la terapia hormonal no se presento recurrencia hasta el punto de corte de 5 años.

| Tiempo de administración | Recurrencia | | total |
|--------------------------|-------------|----|-------|
| | Si | no | |
| 2 años | 0 | 4 | 4 |
| 3 años | 0 | 4 | 4 |
| 4 años | 0 | 0 | 0 |
| 5 años | 0 | 3 | 3 |
| total | 0 | 11 | 11 |

Tabla 20. Tiempo de administración

En base al tratamiento sintomático que haya modificado la evolución del cáncer no se presento recurrencia en ningún grupo de pacientes que recibió veraliprida (75%) , fitoestrogenos (8.3%) , cimifuga racemosa(8.3%) o inhibidor de la recaptura de serotonina (8.3%) , el tiempo promedio de administración fue 1 año sin efectos adversos

| Tratamiento sintomático | Recurrencia | | Total |
|-----------------------------------|-------------|----|-------|
| | Si | no | |
| Veraliprida | 0 | 9 | 9 |
| Fitoestrogenos | 0 | 1 | 1 |
| Cimifuga racemosa | 0 | 1 | 1 |
| Inhibidor recaptura de serotonina | 0 | 1 | 1 |
| total | 0 | 12 | 12 |

Tabla 21. Tratamiento sintomático.

CAPITULO 4

DISCUSIÓN

Aunque la Terapia Hormonal mejora significativamente la calidad de vida en las mujeres con sintomatología del climaterio, existe un fuerte debate sobre la seguridad de la administración de la TH en pacientes posterior al tratamiento del cáncer de endometrio.

El punto central es la posible estimulación de cáncer hormonodependiente y/o endometrio residual. Consecuentemente los médicos tratantes distinguen una contraindicación de la TH.

De acuerdo a lo reportado a la literatura existen antecedentes que se asocian con la presencia del cáncer de endometrio, los antecedentes que se incluyeron en el estudio fueron: el antecedente de nuligesta, la obesidad, el tabaquismo, la presencia de enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión.

Tomando en cuenta que todas las pacientes tienen el diagnóstico de cáncer de endometrio; el antecedente de nuliparidad estuvo en el 48.3% de las pacientes, el 27.6% tenía más de 3 embarazos. Sin embargo el antecedente de nuligesta no influyo en un comportamiento más agresivo del cáncer o que haya modificado la evolución del mismo ya que no existió recurrencia del cáncer en este grupo de pacientes. La paciente con recurrencia tenía el antecedente de mola completa.

La presencia de obesidad en estudios prospectivos se reporta hasta en un 70% en pacientes con cáncer de endometrio, en nuestro estudio se registro el 79.3% la presencia de la misma, factor considerado que influye adversamente en el periodo de supervivencia y per se incrementa el riesgo de muerte.

Las enfermedades cronicodegenerativas como la diabetes, considerada como factor de riesgo para cáncer de endometrio, estuvo presente en el 27.6% de las pacientes. En el caso de recurrencia del cáncer tenía el antecedente de diabetes.

El 24.1% de las pacientes tenía el antecedente de hipertensión arterial crónica, no se presento relación con la paciente con recurrencia.

La media de edad para el cáncer de endometrio es de 61 años, la mayoría de las pacientes son diagnosticadas entre los 50 y 60 años, en nuestro estudio la media de edad para el diagnostico fue de 45 años, no se encontró diferencia significativa para la misma.

No encontramos una diferencia significativa para el riesgo de recurrencia en cuanto a la vía quirúrgica de abordaje, ya sea vía abierta o laparoscopica. Cinco pacientes (17.2%) fueron intervenidas por endoscopia, sin afectar el periodo libre de enfermedad, con una media de 48 meses hasta el momento, todas las pacientes fueron estadificadas estadio IA. De este grupo, dos pacientes (40%) recibieron terapia hormonal, sin modificar el periodo libre de enfermedad, el restante número de pacientes manejadas por endoscopia (n: 3) que no recibieron terapia hormonal tuvieron un periodo libre de enfermedad de 40 meses hasta el corte de este estudio, sin embargo nuestro número de casos es limitado.

En veinticuatro pacientes se realizo rutina de endometrio abierta (82.8%), sin presencia de complicaciones, el 4.2% presento recurrencia (una paciente) con el antecedente de estadio IC con un periodo libre de enfermedad de 48 meses no se administró terapia hormonal.

En la evaluación de la recurrencia del cáncer se consideraron factores que lo modificaran, el primero de ellos el tipo histológico. En concordancia a lo reportado en la literatura el tipo histológico más frecuente en el estudio fue el endometroide (37.9%) sin presencia de recurrencia en estas pacientes. Considerado como un tumor agresivo, el adenocarcinoma de células claras fue el antecedente histológico en la paciente con recurrencia del cáncer, con un promedio de periodo libre de enfermedad de 48 meses.

Asociado al pronóstico del cáncer, se presentó una mayor frecuencia del grado de diferenciación G1 (bien diferenciado) en el 72.4% de los casos relacionado con buen pronóstico de estas pacientes (n: 21) ninguna presentó recurrencia del cáncer con una media en el periodo libre de enfermedad de 58 meses (24-96 meses), la paciente que presentó recurrencia del cáncer tenía un grado de diferenciación moderadamente bien diferenciado en el cual se modifica el periodo libre de enfermedad. Otro punto importante en este contexto es la adecuada estadificación del cáncer ya que es un factor determinante en el pronóstico. En base al porcentaje de supervivencia a 5 años arriba del 80% en estadios IA, IB, IC y IIA, se incluyeron en el estudio 100% de pacientes en estos estadios de los cuales 65.5% fueron estadio IA (sin invasión miometrial) y 20.7% estadio IB, a partir del estadio IC (10.3%) se presentó recurrencia de un caso, la tendencia en la literatura internacional es la propuesta para administración de terapia hormonal a pacientes con estadio I y II de cáncer de endometrio, sin embargo en este caso que se presenta recurrencia del cáncer en estadio IC se debe tomar en cuenta el tipo histológico de células claras que por su comportamiento es agresivo para el periodo de supervivencia de la paciente.

La razón por la que la terapia hormonal no ha mostrado un efecto adverso puede asociarse a la completa escisión de la neoplasia y al porcentaje alto de supervivencia alcanzado en la mayoría de los estadios I y II de la enfermedad. En nuestro estudio el 93% de las pacientes tuvieron criterios para el inicio de la terapia hormonal, sin embargo se administró solo al 37% debido a criterio médico. En general posterior al tratamiento del cáncer de endometrio la preferencia actual debe ser hacia una monoterapia de dosis baja de estrógeno en lugar de la terapia combinada continua con progestágeno, considerando que existe aumento del riesgo de cáncer de mama y enfermedad cardiovascular encontrado con este último régimen, en nuestro estudio se utilizó dosis estándar para estrógenos conjugados y dosis bajas de 17β estradiol. En las pacientes del grupo 1 a las que se administró terapia hormonal, el 36% recibió terapia en base a tibolona y el 64% recibió estrógenos. A cuatro mujeres se les indicó $25\mu\text{g}$ de 17β estradiol transdérmico (Evorel 25®), tres mujeres recibieron 0.625mg de crema con estrógenos conjugados (Premarin ®) y cuatro mujeres fueron manejadas con tibolona de 2.5 mg (Livial®), el tiempo promedio de administración de tibolona fue de 39 meses (36 a 60 meses) sin modificar el periodo libre de enfermedad en estas pacientes que fue en promedio 54 meses (36 a 72 meses). Respecto al manejo con estrógenos la vía de administración transdérmica fue en promedio de 33 meses (24 a 36 meses), y el promedio de administración para la vía vaginal de 24 meses, sin afectar el periodo libre de enfermedad en estas pacientes la media de 60 meses (12 a 96 meses). No existió diferencia estadística entre las dos vías de administración para la recurrencia del cáncer, aunque se utilizó dosis baja y dosis estándar de estrógeno no modificó el periodo libre de enfermedad.

A pesar de las limitaciones de los datos disponibles, parece seguro utilizar terapia hormonal en mujeres con escisión completa de etapa I y II de carcinoma endometrial en donde la calidad de vida es muy afectada por los síntomas de la menopausia. Se requiere de un adecuado planteamiento entre ginecólogo oncólogo y la paciente sobre los riesgos teóricos, objetivos y duración del tratamiento.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- No existe consenso en cuanto a criterios para administración de Terapia hormonal en pacientes postmenopausicas con antecedente de cáncer de endometrio.
- A pesar de que las principales guías de manejo de peri y postmenopausia enlistan el antecedente de cáncer de endometrio como contraindicación absoluta para el inicio de la terapia hormonal, en nuestro estudio la administración de dosis estándar de estrógenos conjugados, dosis bajas de 17β estradiol o tibolona no influyeron en la recurrencia del cáncer.
- En base a los resultados del estudio, la vía de administración subdérmica o vaginal de la TH no modifico el periodo libre de enfermedad.
- Basados en el conocimiento biológico y la evidencia clínica disponible incluyendo este estudio, el mayor porcentaje de carcinomas de endometrio son estrógeno no dependiente, por lo que se propone que la terapia hormonal puede administrarse de forma segura en estadio I y II sin afectar el periodo libre de enfermedad con la premisa de contar con los estudios de seguridad y adecuada estadificación del cáncer, tipo histológico y grado de diferenciación.

CAPITULO 6

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, censo poblacional 2005.
2. Bhavnani BR, Strickler RC, menopausal hormone therapy, *J Obst Gynaecol Can.* 2005 feb;27(2) 137-62.
3. Biglia N, Gadducci A, Ponzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004. *El Servier* 2004 pag 333-346.
4. Gruber CJ, Tschugguel W. Production and Action of Estrogen. *N Engl J Med* 2002, Vol. 346, (5), pag 340-352.
5. Rossouw JE, Anderson JL, Prentice RL, Kooperberg C, Hutchinson F, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321–333.
6. Bassol MS. La edad de la menopausia en México. Reemplazo hormonal en la menopausia. *Endocrinología y Nutrición* 2006 14(3):133-6.
7. Soules MR, Sherman S, Parrot E, et al. Executive summary: stages of reproductive aging Workshops (SRAW). *Fertil Steril* 2001;76:874-8
8. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout the reproductive life. *J Clin Invest* 1975;55:699-706.
9. Burger HG, Robertson D, Baksheev L, et al. The relationship between the endocrine characteristics and the regularity of menstrual cycles in the approach to menopause. *Menopause* 2005;12:267-74.
10. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007;10:197–214
11. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF. Hot flashes. *Lancet* 2002; 360: 1851-1861.
12. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1207–18
13. Randolph JF Jr, Sowers MF, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ. Change in oestradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1555–61
14. Oriba HA, Maibach HI. Vulvar transepidermal water loss (TEWL) decay curves. Effect of occlusion, delipidation, and age. *Acta Derm Venereol* 1989;69:461–5.
15. Robinson D, Cardozo L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 91-104
16. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351–8.
17. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292–303.

18. Raz R, Stamm W. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753–6.
19. Brown WJ, Mishra GD, Dobson A. Changes in physical symptoms during the menopause transition. *Int J Behav Med* 2002; 9: 53-67
20. Dennerstein L, Guthrie J, Birkhäuser M, Sherman S. Symptoms and the menopause. International Position Paper on Women's Health and Menopause: A comprehensive Approach. National Institutes of Health 2002; 43-63.
21. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Chichester, UK
22. New Zealand Guidelines Group. The appropriate Prescribing of Hormone Replacement Therapy, 2001.
23. Sistema Nacional de Información en Salud, Defunciones según causa de muerte 2006. México: Sistema Nacional de Información en Salud 2009.
24. Prestwood KM, Unson C, Kuldorff M, Cushman M. The effect of different doses of micronized 17beta-estradiol on C-reactive protein, interleukin-6, and lipids in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:827–32.
25. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *BJOG* 2002;109:1056–62.
26. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273-84
27. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:680–90.
28. Clarkson TB, Karas RH. Do the cardiovascular disease risks and benefits of oral versus transdermal estrogen therapy differ between perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:963–7
29. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-795
30. Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1051-6
31. Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, et al. Canadian Consensus Conference on Osteoporosis, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(2 Suppl 1):S95–S112.
32. FRAX: WHO fracture assessment tool [Web site]. Sheffield, England: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. Available www.shf.ac.uk/FRAX/. Accessed August 21, 2008.
33. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the

- Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.
34. Rosen CJ, Chesnut CH 3rd, Mallinak NJ. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1904–10
 35. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;57:81–4.
 36. Collins J. Hormones and breast cancer: Should practice be changed? *Obstet Gynecol* 2006;108:1352–3.
 37. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047–59.
 38. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SAA, Brzyski R, et al; for the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036–45.
 39. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003;4:474–82.
 40. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134. Epub 2007 Nov 6.
 41. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008;115:169–75.
 42. Soares CN. Depression during the menopausal transition: Window of vulnerability or continuum of risk? *Menopause* 2008;15:207–9.
 43. Deeks AA. Psychological aspects of menopause management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 17-31
 44. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia (Cochrane Review), 2004.
 45. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063–73
 46. Floter A, Nathorst-Boos J, Carlstrom K, von Schoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric* 2002;5:357–65
 47. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HPG, Gambacciani M, Panay N. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10:181–94
 48. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). Issue 1, 2004.
 49. Archer DF. Percutaneous 17 β -estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 516-521.

50. Ozsoy M, Oral B, Ozsoy D. Clinical equivalence of intranasal estradiol and oral estrogens for postmenopausal symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79: 143-146.
51. Speroff L, Symons J, Kempfert N, Rowan J; femhrt Study Investigators. The effect of varying low-dose combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol (femhrt) on the frequency and intensity of vasomotor symptoms. *Menopause* 2000; 7: 383-90.
52. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 1610-1620.
53. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review), Issue 1, 2004.
54. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998.
55. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield Ak, Nelimark R A, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331: 347-352.
56. Wren BG, Champion SM, Willetts K, Manga RZ, Eden JA. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 13-18.
57. Lobo RA, McCormick W, Singer F, Roy S. Depo-medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 1-5.
58. Kenemans P, Speroff L. International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone consensus Group. *Maturitas* 2005;51:21–8
59. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
60. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226–33
61. Stearns V, Beebe K L, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in treatment of menopausal hot flashes. *JAMA* 2003; 289 : 2827-2834.
62. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-2063.
63. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2007
64. Philp HA. Hot flashes a review of the literature on alternative and complementary treatment approaches. *Altern Med Rev* 2003; 8: 284-302.
65. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805-813.

66. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rösler A, Shmueli A, Tanos V, et al. Short-term Effects of Phytoestrogen-rich Diet on Postmenopausal Women. *Menopause* 1997; 4: 89-94.
67. Quella SK, Loprinzi CL, Barton LB, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068-1074.
68. Stoll W. Phytopharmakon influences atrophic vaginal epithelium-double-blind study-Cimicifuga vs. estrogenic substances. *Therapeutikon* 1987; 1: 21-23.
69. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44: S67-S77
70. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2739-2745.
71. Borrelli F, Ernst E. Cimicifuga racemosa: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 235-241.
72. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10: 181-94.
73. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. *Climacteric* 2004;7:333-7.
74. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynaecologic oncology*. 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2007. Adenocarcinoma of the uterus, Chapter 5.
75. Grady D, Gebrestsadik T, Kerlikowske K, Ernstr V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13.
76. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:326-30.
77. Byrant GW. Administration of estrogens to patients with a previous diagnosis of endometrial adenocarcinoma. *South Med J* 1990;83:725-6.
78. Baker DD. Estrogen replacement therapy in patient with previous endometrial carcinoma. *Compr Ther* 1990;16:28-35.
79. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:189-91
80. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, Roth PD, Gillotte DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *AmJ Obstet Gynecol* 1996;175:1195-200.
81. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li KT, Re A, DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol* 2001;97:555-60.

82. Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:805–8.