

El uso de terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y el cáncer

Puntos clave

- El uso de hormonas para la menopausia (a veces llamado terapia de reemplazo hormonal o uso posmenopáusico de hormonas) consiste en tomar estrógeno solo o estrógeno combinado con progesterona o progestina, una hormona sintética con efectos semejantes a los de la progesterona (vea la pregunta 2).
- La evidencia más completa sobre los riesgos y beneficios de tomar hormonas para después de la menopausia fue presentada por el Programa de Hormonas de la Iniciativa de Salud de la Mujer, patrocinado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre y el Instituto Nacional del Cáncer (vea las preguntas 4–8).

1. ¿Qué es la menopausia?

La menopausia es el tiempo en la vida de la mujer cuando deja de tener su menstruación (regla). Es parte de un proceso biológico que, para la mayoría de las mujeres, empieza alrededor de los 35 años de edad. Durante este tiempo, los ovarios producen en forma gradual concentraciones más bajas de las hormonas sexuales naturales: estrógeno y progesterona. El estrógeno promueve la formación normal de los senos y el útero (matriz) de la mujer, controla el ciclo de ovulación (cuando el ovario deja salir un óvulo en una trompa de Falopio) y afecta muchos aspectos de la salud emocional y física de la mujer. La progesterona controla la menstruación y prepara el revestimiento de la matriz para recibir el huevo fertilizado.

La “menopausia natural” comienza cuando la mujer tiene su último periodo, o deja de menstruar, y se considera completa cuando la menstruación ha cesado por un año. Esto casi siempre ocurre entre las edades de 45 y 55 años, pero varía de una mujer a otra. Las mujeres que han tenido cirugía para extirpar ambos ovarios (una operación llamada ooforectomía bilateral) experimentan lo que se llama “menopausia quirúrgica”; es decir, el cese inmediato de la menstruación causado por falta de las hormonas producidas por los ovarios.



F 1 4 8

3.76s

3/11/09

Página 1

Cuando la mujer ha llegado ya a la menopausia natural, la producción de estrógeno ha disminuido en forma significativa. Aunque otros órganos producen concentraciones bajas de esta hormona después de la menopausia, estas concentraciones solo representan cerca de una décima parte de la concentración que se encuentra en mujeres premenopáusicas. La progesterona esta casi ausente en las mujeres menopáusicas.

2. ¿Qué son las hormonas menopáusicas y por qué se usan?

Los médicos pueden recomendar el uso de hormonas menopáusicas para contrarrestar algunos de los problemas asociados generalmente con la menopausia (sofocos de calor, sudores nocturnos, insomnio y sequedad vaginal) o para prevenir algunos efectos a largo plazo que son más comunes entre las mujeres posmenopáusicas, como la osteoporosis (afección caracterizada por la disminución de la masa y densidad de los huesos, la cual causa fragilidad de los huesos). El uso de hormonas en la menopausia (a veces llamado terapia de reemplazo hormonal o uso posmenopáusico de hormonas) generalmente comprende el tratamiento con estrógeno solo o una combinación de estrógeno y progesterona o progestina, que es una hormona sintética con efectos similares a los de la progesterona. Entre las mujeres a quienes se receta hormonas menopáusicas, quienes se han sometido a histerectomía (cirugía para extraer el útero y, a veces, el cuello del útero o cérvix) reciben solo estrógeno. Las mujeres que no han tenido este procedimiento reciben estrógeno más progestina, lo cual se sabe tiene menos riesgos de causar cáncer de endometrio (cáncer del revestimiento del útero).

3. ¿Cómo determinan las investigaciones médicas los beneficios y riesgos de tomar hormonas menopáusicas?

Por lo general, los investigadores realizan dos tipos muy diferentes de estudios con personas, aunque importantes, para determinar los beneficios y riesgos del uso de hormonas: estudios clínicos y estudios de observación. En los estudios clínicos, las participantes reciben hormonas o placebos (pastillas que se ven como las pastillas de hormonas pero que no contienen fármacos) para determinar el efecto de las hormonas en varias afecciones y enfermedades. En los estudios de observación, los investigadores no tratan de influir en el resultado; simplemente comparan el estado de salud de mujeres que toman las hormonas con el de mujeres que no toman las hormonas.

4. ¿Qué ha descubierto la investigación médica sobre los riesgos y beneficios del uso de hormonas después de la menopausia?

Las pruebas más contundentes sobre los riesgos y beneficios de tomar hormonas después de la menopausia para prevenir enfermedades proceden del Programa Hormonal de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), el cual fue patrocinado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón, y Sangre (NHLBI) y el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), que forman parte de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). Este programa de investigación examinó los efectos de las hormonas menopáusicas en la salud de la mujer. El Programa de Hormonas de la WHI comprendió dos estudios: el uso de estrógeno más progestina para mujeres con útero o matriz (*Estrogen-plus-Progestin Study*) y el uso de

estrógeno solo para mujeres sin útero (*Estrogen-Along Study*). En ambos estudios de terapia hormonal, las mujeres fueron escogidas al azar para recibir el medicamento hormonal que estaba en estudio o el placebo.

El estudio de estrógeno más progestina fue interrumpido en julio de 2002, cuando los investigadores reportaron que los riesgos generales del estrógeno más progestina, específicamente Prempro™, excedían los beneficios (1). Los investigadores descubrieron que el uso de esta pastilla de estrógeno más progestina aumentaba el riesgo de cáncer de mama, enfermedades cardíacas, derrames cerebrales, coágulos de sangre e incontinencia urinaria. Sin embargo, el riesgo de cáncer colorrectal y de fracturas de cadera fue más bajo entre las mujeres que tomaron estrógeno más progestina que en quienes tomaron el placebo (1). Además, el estudio de la memoria de la WHI mostró que el estrógeno más progestina duplicaban el riesgo de que se presentara demencia (deterioro de facultades mentales que causa que la paciente ya no puede funcionar independientemente cada día) en las mujeres posmenopáusicas de 65 años de edad y mayores. El riesgo aumentó para todos los tipos de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer (2).

El estudio de estrógeno solo de la WHI, que incluyó Premarin™, fue interrumpido en febrero de 2004 cuando los investigadores llegaron a la conclusión de que el estrógeno, tomado solo, aumentaba el riesgo de derrames cerebrales y coágulos de sangre. Al contrario del estudio de estrógeno más progestina, el riesgo de cáncer de mama disminuyó en las mujeres que tomaron estrógeno solo en comparación con quienes tomaron el placebo (ver la pregunta 5). El uso de estrógeno solo no incrementó ni disminuyó el riesgo de cáncer colorrectal (3). Así como en los resultados del estudio de estrógeno más progestina, las mujeres que tomaron el estrógeno solo presentaron un riesgo mayor de incontinencia urinaria y un riesgo menor de fracturas de cadera.

En otro estudio grande epidemiológico, el Estudio del Millón de Mujeres, participaron 1,3 millones de mujeres del Reino Unido. El estudio evaluó los resultados para la salud de mujeres que tomaron y no tomaron hormonas menopáusicas. Hasta la fecha, se han publicado varios análisis y se esperan muchos más en el futuro (4, 5, 6).

5. ¿Qué efecto tiene el uso de hormonas menopáusicas en el riesgo de cáncer de mama y la supervivencia?

El estudio de estrógeno más progestina de la WHI concluyó que el estrógeno más la progestina incrementan el riesgo de cáncer invasor de mama. Después de cinco años de seguimiento desde el principio del estudio, las mujeres que tomaron estas hormonas presentaron un aumento de 24 % del riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres que tomaron el placebo. El aumento correspondió a 8 casos más de cáncer de mama por cada 10 000 mujeres que tomaron estrógeno más progestina durante un año, en comparación con 10 000 mujeres que tomaron el placebo (7).

Un análisis detallado de los datos del estudio de estrógeno más progestina de la WHI mostró que, entre las mujeres que tomaron estrógeno más progestina, los cánceres de

mama eran un poco más grandes y fueron diagnosticados en estadios más avanzados que los cánceres de mama entre las mujeres que tomaron el placebo. Entre las mujeres que tomaron el estrógeno más la progestina, el 25,4 % de los cánceres se habían diseminado fuera de la mama a órganos o ganglios linfáticos cercanos, en comparación con el 16,0 % entre las mujeres que no los tomaron. Las mujeres que tomaron estrógeno más progestina tuvieron también mamografías más anormales (radiografías de la mama que requirieron más evaluación) que las mujeres que tomaron el placebo (7).

El estudio de estrógeno solo de la WHI concluyó que tomar estrógeno no incrementó el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que se habían sometido a histerectomía anteriormente, al menos durante los 7 años de seguimiento del estudio. Análisis adicionales de los datos del estudio indicaron una disminución de 20 % en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaron estrógeno solo, aunque esta disminución se vio principalmente en la ocurrencia de cáncer de mama de estadio inicial y de cáncer de mama ductal (un tipo específico de cáncer de mama que empieza en el revestimiento de los conductos de leche en la mama) (8). La disminución observada llegó a 6 casos menos de cáncer de mama por cada 10 000 mujeres que tomaron estrógeno durante un año, en comparación con 10 000 mujeres que no tomaron la hormona. Sin embargo, la disminución reportada no tuvo relevancia estadística; o sea, la disminución pudo haber ocurrido por casualidad en vez de estar relacionada con el uso del estrógeno solo (8). El estudio de estrógeno solo mostró también un incremento importante en el número de mamografías anormales (8).

Una revisión a fondo de los datos de 51 estudios epidemiológicos (de población) publicada en los años ochenta y noventa encontró un incremento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer de mama entre quienes estaban usando o habían usado recientemente cualquier terapia de reemplazo hormonal en comparación con el riesgo entre quienes no la habían usado. La mayor parte de las mujeres en el análisis (88 %) habían usado el estrógeno solo y los datos de quienes usaron estrógeno más progestina no fueron analizados por separado. El análisis de todos los datos juntos indicó también que el riesgo de cáncer de mama aumentó al aumentar el tiempo de uso de la hormona; este efecto fue más evidente en mujeres con un bajo peso corporal o índice bajo de masa corporal. Sin embargo, fue menos probable que los cánceres de mama entre las mujeres que tomaron hormonas se propagaran a otras partes del cuerpo en comparación con los cánceres de mama entre las que no usaron la hormona. El incremento en el riesgo de cáncer de mama desapareció en gran parte, si no completamente, cerca de 5 años después de dejar de usar las hormonas (9).

Como parte del Estudio del Millón de Mujeres, los investigadores examinaron seis tipos de cáncer de mama entre quienes tomaron o no las hormonas menopáusicas. Según los resultados, los efectos del uso de las hormonas variaron entre los tipos de cáncer de mama. En general, el riesgo de cáncer de mama aumentó de manera importante entre quienes estaban usando las hormonas, pero disminuyó entre las mujeres con un índice de masa corporal más alto (5).

6. ¿Qué efecto tiene el uso de hormonas en el riesgo de cáncer de endometrio?

Los estudios han indicado que la exposición a largo plazo del útero al estrógeno solo aumenta el riesgo que se presente cáncer de endometrio en la mujer. El riesgo asociado con el uso del estrógeno más la progestina parece ser mucho menor, pero hay datos que sugieren que el riesgo todavía es mayor que el riesgo de quienes no toman las hormonas. Todavía no se conocen con claridad los efectos a largo plazo del estrógeno más la progestina en el riesgo de cáncer de endometrio (10).

Según el estudio de estrógeno más progestina de la WHI, los índices de cáncer de endometrio en mujeres que tomaron estrógeno más progestina todos los días eran iguales a, o posiblemente más bajos que, los índices de las mujeres que tomaron el placebo. El sangrado uterino, sin embargo, resultó ser un efecto secundario común, lo cual llevó a más biopsias y ecografías en mujeres que tomaban estrógeno más progestina en comparación con las mujeres que tomaban el placebo (11).

El Estudio del Millón de Mujeres confirmó el riesgo menor de cáncer de endometrio entre mujeres que tomaban estrógeno más progestina en comparación con quienes tomaban estrógeno solo o tibolone, un esteroide sintético que no está disponible en los Estados Unidos (6).

7. ¿Qué efecto tiene el uso de hormonas menopáusicas en el riesgo de cáncer de ovarios?

Varios estudios de observación han encontrado que el uso de estrógeno solo está relacionado con un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de ovario en mujeres que usaron la hormona durante 10 años o más. En un estudio de observación, se realizó el seguimiento de 44 241 mujeres menopáusicas durante 20 años aproximados y se concluyó que las mujeres que usaron estrógeno solo durante 10 años o más tenían doble posibilidad de padecer cáncer de ovarios en comparación con mujeres que no usaron hormonas menopáusicas (12). Otro estudio grande de observación encontró también una relación entre el uso de estrógeno y la muerte por cáncer de ovario. En este estudio, el mayor riesgo pareció limitarse a mujeres que usaron estrógeno durante 10 años o más (13).

Los resultados del Estudio del Millón de Mujeres indicaron que las mujeres que tomaban al presente las hormonas menopáusicas tenían un riesgo mayor de presentar cáncer de ovarios y una probabilidad del 20 % de morir de esa enfermedad en comparación con las mujeres que no tomaron la hormona. Sin embargo, el riesgo mayor desapareció después de dejar de usar la hormona (4).

Según los datos del estudio de estrógeno más progestina de la WHI, puede haber un riesgo mayor de cáncer de ovarios con el uso de estrógeno más progestina (11). Después de un seguimiento de 5,6 años, se reportó un riesgo mayor de 58 % de cáncer de ovarios en las mujeres que usaron estrógeno más progestina en comparación con quienes no tomaron las hormonas. Sin embargo, el riesgo mayor no fue importante estadísticamente.

Un estudio de observación sugiere que los regímenes de estrógeno más progestina no incrementan el riesgo de cáncer de ovarios si la progestina se usa más de 15 días al mes (14), pero este estudio fue demasiado pequeño como para llegar a conclusiones concretas. Se necesita realizar más investigaciones para aclarar la relación entre el uso de las hormonas menopáusicas, especialmente del estrógeno más la progestina, y el riesgo de cáncer de ovarios.

8. ¿Qué efecto tiene el uso de hormonas menopáusicas en el riesgo de cáncer colorrectal?

Después de 5 años de seguimiento de mujeres que tomaron estrógeno más progestina, el estudio de estrógeno más progestina de la WHI reportó una reducción de 37 % en el número de casos de cáncer colorrectal en comparación con las mujeres que tomaron el placebo (1). En promedio, los investigadores vieron que si un grupo de 10 000 mujeres toman estrógeno más progestina durante un año, habrá 6 casos menos de cáncer de colon en comparación con el grupo de mujeres que no tomaron las hormonas. Estos resultados son consistentes con los estudios de observación, los cuales han sugerido que el uso de hormonas posmenopáusicas puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal (1, 15). El estudio de estrógeno solo de la WHI concluyó que el estrógeno solo no tuvo un efecto significativo en el riesgo del cáncer colorrectal (3).

9. ¿Deberán tomar hormonas menopáusicas las mujeres con un historial de cáncer?

Una de las funciones del estrógeno que ocurre naturalmente es promover el crecimiento normal de células en los senos y el útero. Por esta razón, se piensa generalmente que el uso de estrógeno menopáusico por mujeres que ya han sido diagnosticadas con cáncer de mama puede causar que el tumor crezca más. Los estudios sobre el uso de hormonas para aliviar los síntomas de la menopausia en las supervivientes del cáncer de mama han producido resultados conflictivos.

En un estudio, 434 supervivientes de cáncer de mama que recibieron estrógeno solo o estrógeno más progestina habían sido observadas durante 2 años cuando se detuvo el estudio porque los investigadores concluyeron que hasta el uso a corto plazo de terapia hormonal representaba un riesgo inaceptable de recurrencia de cáncer de mama. Entre las participantes de este estudio, 26 mujeres del grupo que recibieron terapia hormonal volvieron a padecer cáncer de mama en comparación con 7 mujeres del grupo que no recibió la terapia de reemplazo hormonal (16). En otro estudio que incluyó a 378 mujeres con un seguimiento de 4 años, 11 mujeres que recibieron la terapia de reemplazo hormonal volvieron a padecer cáncer de mama en comparación con 13 mujeres del grupo que no recibió terapia de reemplazo hormonal, por lo que el riesgo de recurrencia del cáncer de mama no aumentó (17). Una revisión de 15 estudios con un total de 1 416 supervivientes de cáncer de mama y 1 998 mujeres sin historial de cáncer de mama no reportó un incremento en el riesgo de recurrencia de cáncer debido al uso de terapia de reemplazo hormonal (18).

Hay pocas investigaciones sobre los riesgos asociados con el uso de hormonas menopáusicas por parte de mujeres que han tenido otros cánceres, en particular cánceres ginecológicos. Una revisión de las investigaciones publicadas no llegó a una conclusión concreta sobre la seguridad del uso de hormonas por mujeres con un historial de cáncer. Sin embargo, las supervivientes de cáncer gástrico y de vejiga y meningioma pueden presentar un riesgo más alto de recurrencia. Las supervivientes de cánceres ginecológicos pueden tener un riesgo más alto porque estos cánceres suelen ser más dependientes de hormonas, pero se requiere más investigación (19).

10. ¿Importa la manera en la que se administran las hormonas?

La mayor parte de los datos sobre los efectos a largo plazo de las hormonas para la salud provienen de investigaciones en las que las hormonas (el estrógeno solo o el estrógeno más la progestina) se administraron oralmente en pastilla. También se usan las hormonas administradas por medio de parches transdérmicos o geles para tratar síntomas relacionados con la menopausia. Las cremas y los anillos vaginales que contienen estrógeno se pueden usar específicamente para la sequedad vaginal. La progesterona puede obtenerse también en pastilla o gel. La cantidad de estrógeno que entra al torrente sanguíneo de las cremas o anillos vaginales que contienen estrógeno depende del tipo de hormona que se usa y la dosis. Por lo general, la administración vaginal de hormonas resulta en concentraciones más bajas de hormonas en el torrente sanguíneo, en comparación con una dosis equivalente que se administra en forma oral. Ya que el epitelio vaginal (capa fina de tejido que cubre la vagina) responde a dosis muy bajas de estrógeno, se pueden usar cremas o geles que contienen estrógeno en dosis bajas.

11. ¿Qué deben hacer las mujeres si tienen preocupación por tomar hormonas menopáusicas?

Aunque las hormonas menopáusicas ofrecen beneficios a corto plazo como el alivio de los sofocos de calor y la sequedad vaginal, existen inquietudes de salud asociadas con su uso. Las mujeres deberán preguntar a su proveedor de cuidado médico si deben tomar hormonas menopáusicas y qué alternativas pueden ser adecuadas para ellas. La Administración de Alimentos y Drogas (*Food and Drug Administration, FDA*) de los Estados Unidos está aconsejando ahora a las mujeres que usen hormonas menopáusicas por el tiempo más corto posible y en la dosis más baja posible para controlar los síntomas. La publicación en inglés de la FDA "*Menopause & hormones*" ofrece mayor información sobre los riesgos y los beneficios de usar hormonas para controlar los síntomas de la menopausia. Este recurso está disponible en <http://www.fda.gov/womens/menopause/mht-FS.html> en Internet.

12. ¿Qué alternativas tienen las mujeres que deciden no tomar hormonas menopáusicas?

Para reducir el riesgo de enfermedad crónica, las mujeres pueden adoptar un estilo de vida saludable, hacer ejercicio regularmente, seguir una dieta saludable, limitar el consumo de alcohol, no empezar a fumar o, para las que fuman, tratar de dejar de fumar.

Las comidas ricas en calcio y vitamina D o suplementos dietéticos que contienen estos nutrientes pueden ayudar a prevenir la osteoporosis. Los resultados publicados por la WHI indicaron que tomar suplementos de calcio y vitamina D proporcionó algún beneficio para preservar la masa ósea y prevenir fracturas de cadera, especialmente entre las mujeres de 60 años de edad y mayores. Aunque estos suplementos son, normalmente, tolerados, sí están asociados con un riesgo mayor de cálculos renales. Se ha determinado que otros medicamentos, como el alendronato (Fosamax®), raloxifeno (Evista®), y risedronato (Actonel®), previenen la pérdida de masa ósea. Además, la hormona paratiroidea (Forteo®) fue aprobada por la FDA para el tratamiento de osteoporosis.

Problemas a corto plazo relacionados con la menopausia pueden desaparecer por sí solos y no requieren terapia alguna. Hay terapia local disponible para síntomas específicos como la sequedad vaginal y problemas urinarios de vejiga. Algunas mujeres buscan alivio para los síntomas de menopausia mediante terapias alternativas o complementarias que no requieren una receta médica que contienen compuestos parecidos al estrógeno. Algunas fuentes de estos compuestos parecidos al estrógeno son los productos a base de soya, cereales integrales, semillas oleaginosas (principalmente lino), legumbres y cimicifuga racemosa botánica. Sin embargo, los beneficios y los riesgos de muchas de estas sustancias no se han comprobado.

En un estudio financiado por los Institutos Nacionales de la Salud, Alternativas herbarias en la menopausia, participaron 351 mujeres, algunas posmenopáusicas y otras a punto de empezar la menopausia. Todas las mujeres sufrían sofocos y sudores nocturnos y recibieron suplementos herbarios, hormonas menopáusicas o ninguna terapia. Las mujeres en los grupos de suplementos herbarios recibieron solo cimicifuga racemosa, un suplemento de múltiples hierbas (que incluía cimicifuga racemosa) o el suplemento de múltiples hierbas más asesoramiento para incrementar su consumo de productos de soya. Las mujeres en los grupos que recibieron suplementos herbarios no experimentaron una reducción significativa en el número de sofocos y sudores nocturnos en comparación con las mujeres que no recibieron terapia. Las mujeres que recibieron hormonas menopáusicas tuvieron significativamente menos síntomas menopáusicos en comparación con las mujeres que no recibieron terapia (20).

Las mujeres deberán hablar con su médico sobre la mejor opción para ellas.

13. ¿Qué estudios se necesitan hacer todavía?

Las preguntas que necesitan respuesta son: si las diferentes formas de hormonas, dosis más bajas, distintas hormonas o métodos diferentes de administración resultan más seguros o más efectivos; si los riesgos o beneficios persisten después de que la mujer deja de tomar hormonas; si la mujer puede tomar con seguridad las hormonas por un periodo de tiempo corto; y si ciertos subgrupos de mujeres, incluidas las que han padecido cáncer, tienen un riesgo mayor o menor que la población general.

La WHI sigue evaluando los efectos a largo plazo de los suplementos de calcio y de vitamina D en la preservación de la masa ósea, la prevención de fracturas de cadera y la

reducción del riesgo de cáncer de colon, y continúa el seguimiento a largo plazo de las mujeres que participan en los estudios de hormonas.

Los Institutos Nacionales de la Salud siguen patrocinando las investigaciones para evaluar los efectos de los compuestos parecidos al estrógeno en los síntomas de la menopausia y la salud a largo plazo después de la menopausia. Varios estudios patrocinados por el Instituto Nacional del Cáncer están evaluando la efectividad de tratamientos no hormonales, como la hierba de San Juan y el fármaco para la depresión hidrobromuro de citalopram, para reducir los bochornos de las mujeres con un historial de cáncer de mama.

14. **¿Dónde se puede obtener más información sobre el uso de las hormonas para la menopausia?**

Los siguientes recursos ofrecen más información, **en inglés**, sobre las hormonas menopáusicas y la WHI:

- **NIH Menopausal Hormone Therapy Information** (<http://www.nih.gov/PHTindex.htm>).
- **Sitio web para participantes de la WHI** (<http://www.whi.org>).
- **NCI Menopausal Hormone Replacement Therapy (HRT)** (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/digest-postmenopausal-hormone-use>).
- **NHLBI Postmenopausal Hormone Therapy** (<http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/>).
- **National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) Menopause Treatments** (<http://nccam.nih.gov/health/menopause/>).

Bibliografía

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288(3):321–333.
2. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289(20):2651–2662.

3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291(14):1701–1712.
4. Beral V, Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 396:1703–1710.
5. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast cancer risk by histological type: A cohort and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2006; 7: 910–918.
6. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365(9470):1543–1551.
7. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289(24):3243–3253.
8. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *Journal of the American Medical Association* 2006; 295(14):1647–1657.
9. 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(9084):1047–1059.
10. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 85(2):304–313.
11. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 2003; 290(13):1739–1748.
12. Lacey JV Jr., Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288(3): 334–341.
13. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285(11):1460–1465.

14. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94(7):497–504.
15. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: A review and meta-analysis. *American Journal of Medicine* 1999; 106(5):574–582.
16. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: Trial stopped. *Lancet* 2004; 363(9407):453–455.
17. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(7): 533–535.
18. Batur P, Blixen CE, Moore HC, Thacker HL, Xu M. Menopausal hormone therapy (HT) in patients with breast cancer. *Maturitas* 2006; 53(2):123–132.
19. Biglia N, Gadducci A, Ponzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004; 48(4):333–346.
20. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145(12):869–879.

###

Páginas de Internet y materiales relacionados del Instituto Nacional del Cáncer:

- Hoja informativa 2.11s del Instituto Nacional del Cáncer, *Estudios clínicos: preguntas y respuestas* (<http://www.cancer.gov/espanol/cancer/hojas-informativas/estudios-clinicos-respuestas>)
- *Lo que usted necesita saber sobre™ el cáncer de seno* (<http://www.cancer.gov/espanol/sabersobre/seno>)
- *Lo que usted necesita saber sobre™ el cáncer de colon y recto* (<http://www.cancer.gov/espanol/sabersobre/colonyrecto>)
- *What You Need To Know About™ Cancer of the Uterus* (<http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/uterus>)
- *What You Need To Know About™ Ovarian Cancer* (<http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/ovary>)
- Menopausal Hormone Replacement Therapy (HRT) Digest Page (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/digest-postmenopausal-hormone-use>)

¿En qué podemos ayudarle?

Ofrecemos amplia información de cáncer basada en la investigación para pacientes y familiares, para profesionales médicos, investigadores oncológicos, promotores y para el público en general.

- **Llame** al Servicio de Información Sobre el Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer al 1-800-422-6237 (1-800-4-CANCER)
- **Visítenos** en <http://www.cancer.gov/espanol> o <http://www.cancer.gov>
- **Envíe su correo electrónico** a nciespanol@mail.nih.gov
- **Solicite** publicaciones por medio de <http://www.cancer.gov/publications> o llame al 1-800-422-6237 (1-800-4-CANCER)
- **Obtenga ayuda** para dejar de fumar en 1-877-448-7848 (1-877-44U-QUIT)

Traducción del 3/11/09