ACTUALIDAD INMEDIATA

Efecto de los Estrógenos Equinos Conjugados (EEC) sobre el cáncer de mama y el tamizaje de la mamografía en mujeres posmenopáusicas con histerectomía

MARCIA L. STEFANICK, GARNET L. ANDERSON, KAREN L. MARGOLIS, SUSAN L. HENDRIX, REBECCA J. RODABOUGH, ELECTRA D. PASKETT, DOROTHY S. LANE, F. ALLAN HUBBELL, ANNLOUISE R. ASSAF, GLORIA E. SARTO, ROBERT S. SCHENKEN, SHAGUFTA YASMEEN, LAWRENCE LESSIN, ROWAN T. CHLEBOWSKI

En el estudio Women's Health Initiative (WHI), un estudio aleatorizado de estrógenos más progesterona (EP) en mujeres posmenopáusicas, los estrógenos equinos conjugados (EEC) combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP) producen más riesgos para la salud que beneficios[1], incluyendo una mayor incidencia de cáncer invasivo, que se diagnosticaron en un estado más avanzado, y una proporción sustancialmente mayor de mamografías anormales comparadas con el placebo[2]. El estudio paralelo del WHI con estrógenos solos, en el que fueron aleatorizadas mujeres con histerectomía previa a EEC solos o a placebo, se suspendió más temprano por un aumento de la incidencia de ACV y no-reducción del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC)[3]. En contraste con una evidencia epidemiológica de la asociación de estrógenos exógenos que aumentan la incidencia de cáncer de mama[4-9], un análisis preliminar encontró menos cánceres de mama en las mujeres del grupo de EEC, llevando a un análisis detallado y actualizado de la incidencia de cáncer de mama y reportes de mamografía. Los resultados del estudio completo reportados aquí incluyen todos los eventos ocurridos antes de la suspensión de la intervención y abriéndolo.

La mejor explicación biológica para la posible disminución de la incidencia de cáncer de mama con EEC es considerada y examinada en un análisis exploratorio, incluyendo interacciones de asignación y tratamiento con factores de riesgo de base.

Métodos

El estudio de estrógenos solos del WHI reclutó 10.739 pacientes posmenopáusicas con histerectomía previa desde 1993 hasta 2006 en 40 centros clínicos de los EUA. Diez mujeres fueron reclutadas primariamente por correos masivos y fueron elegibles si estaban entre 50 y 79 años al ingreso al estudio, eran posmenopáusicas y residían preferencialmente en la misma área por tres años. Se hizo un esfuerzo especial de reclutar mujeres de las minorías en un intento de estudiar los efectos de la terapia hormonal en una cohorte que refleje la diversidad étnica racial de mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años en una población estadounidense.

Mujeres individuales se clasificaron ellas mismas con relación a la etnicidad-raza. El protocolo y los formatos de consentimiento fueron revisados y aprobados por el comité institucional de revisión en cada centro participante. Cada mujer dio por escrito el consentimiento informado. Las exclusiones del estudio incluyeron incidencia anterior de cáncer de mama y condiciones médicas que pudieran resultar en muerte en un período de tres años. El uso de hormonas menopáusicas al tamizaje requiere un período de lavado de tres meses antes del reclutamiento. Todas las mujeres

* For the WHI Investigators, JAMA, April 12, 2006—Vol. 295, No. 14 1657
Traducido del inglés: Gustavo Gomez T. MD

tenían una mamografía al ingreso y un examen clínico de la mama; hallazgos sospechosos requirieron aclararlos antes de entrar en el estudio. El riesgo de cáncer de mama fue medido por entrevistas y cuestionarios estandarizados. Ya se han publicado las definiciones de características demográficas y salud general y reproductiva, médica e historia familiar, incluyendo uso de hormonas[10]. La preservación de los ovarios se definió como ooforectomía bilateral no auto-reportado.

Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a 0.625 mg de EEC (Premarin, Wyeth, Collegeville, Pa) o a un placebo de apariencia idéntica. La randomización fue llevada a cabo usando una base de datos distribuida por la coordinación de los centros clínicos del WHI; las botellas de las píldoras del estudio tenían un código de barras único y una selección basada en el computador para asegurar entregarlas en doble ciego.

La medicación del estudio fue descontinuada por el desarrollo de cáncer de mama, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, melanoma maligno, niveles de triglicéridos altos, mayores de 1000 mg/dl (11.3 nmol/L, o uso de tamoxifene, raloxifene, u otro estrógeno diferente al del estudio, progestina o andrógeno).

Procedimiento de seguimiento

Las participantes fueron contactadas cinco semanas después de entrar al estudio para determinar síntomas y promover adherencia, con un intervalo de seis meses para determinar resultados clínicos, y anualmente para visitas clínicas. La medicación del estudio fue suspendida hasta completarse el tamizaje de la mamografia anual requerida y el examen de los senos. Los resultados iniciales fueron certificados por cuestionarios autoadministrados. Los resultados de cáncer de mama fueron confirmados por un médico local revisor de historias clínicas y por reporte de patología. Los casos fueron adjudicados al centro clínico coordinador usando el sistema de códigos de Sobrevivencia, Epidemiología, y Resultados Finales[11]. Los cánceres de mama o tales incluyen el primero de cáncer de mama invasivo o in situ.

Los reportes mamográficos fueron obtenidos y revisados localmente en los centros clínicos y codificados por recomendación del radiólogo (negativo, hallazgos benignos negativos, sugerencia de seguimiento a corto plazo, sospechoso de anormalidad, y altamente sugestivo de malignidad).

Las mamografías con sugerencia de seguimiento a corto plazo y con sospecha o altamente sugestivas se consideraron anormales; en las últimas dos categorías aclara el diagnóstico antes de iniciar la medicación del estudio. Las decisiones médicas acerca del manejo de los hallazgos en la mama fueron dirigidas primariamente por los médicos de la comunidad

Terminación del estudio

El tamaño de la muestra se basó en los efectos hipotéticos de los estrógenos en la ECC después de un seguimiento propuesto de nueve años. Para propósitos de monitoreo, se definió un índice global de riesgos y beneficios como el tiempo del primer evento entre ECC, cáncer invasivo de mama, ACV, cáncer colorectal, embolismo pulmonar, fractura de cadera y muerte por otras causas. El National Institute of Health suspendió el estudio prematuramente antes de lo planeado por un aumento del riesgo de ACV en mujeres sanas que era inaceptable en la ausencia de una reducción del riesgo de ECC.

En ese momento, 218 cánceres invasivos de mama fueron descritos y los cánceres de mama in situ no habían sido cuantificados[3]. El estudio actual provee el análisis de 237 cánceres invasivos y 55 in situ centralmente adjudicados como cánceres de mama diagnosticados en febrero 29 de 2004, el día en que a las participantes les fue pedido que suspendieran la toma de las píldoras, lo que resultó en un promedio de seguimiento de 7.1 (1.6) años.

Análisis estadístico

Los resultados primarios fueron medidos por el método de tiempo del evento y se basaron en el principio de intención de tratar. Los riesgos de peligro (RRs) se basaron en el análisis estratificado de peligro proporcional de Cox por edad y estado de randomización en el estudio Dietary Modification del WHI. Intervalos nominales de confianza (ICs) del 95% se usaron para inferencias relacionadas con el cáncer de mama cuando estas fueron similares a los ICs que reconoce el monitoreo secuencial de los días próximos a la

fecha de suspensión a la terminación planeada del mismo.

En un análisis exploratorio, se midieron efectos en subgrupos como interacciones entre la asignación de aleatorización y las características basales seleccionadas en los modelos de peligro proporcionales de Cox que incluían ambos factores como efectos principales. Los valores de *P*. para interacción se computaron del test de relaciones usando una variable continua para las características basales, cuando era posible. Se presentaron valores nominales de *P*, reflejando significancia estadística sin ajuste para comparaciones múltiples.

Debido a que se probaron 20 características basales, por azar podría esperarse de producir un Test de interacción positiva significativa al nivel de 0.05 de significancia y dos en el nivel 0.10. Las mujeres con valores perdidos para un factor dado fueron omitidas solo para el análisis requerido para esa variable.

Los RRs por tiempo desde la randomización se calcularon del modelo de riesgos proporcionales de Cox y los test para tendencia en el tiempo se obtuvieron incorporando un término de interacción linear de tiempo. Las gráficas de Kaplan /Meier describen las tasas de cáncer de mama en el tiempo. La medición del efecto potencial del análisis de adherencia y la adherencia-ajustada fue hecha por censo del seguimiento para una mujer seis meses después de que ella no era adherente (definida como consumiendo menos del 80% de las píldoras del estudio, o el comienzo de terapia hormonal diferente al del estudio durante el intervalo más reciente del estudio). La comparación de las características seleccionadas del tumor de cáncer de mama se basó en X^2, Fisher exacto, o *t* test. El análisis estadístico fue realizado usando el software de SAS, versión 9.1.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Resultados

Características de la población del estudio

Todas las mujeres tenían histerectomía previa y 41% tenían ooforectomía bilateral. La ooforectomía previa fue menos común en el grupo de EEC.

Las mujeres con ooforectomía bilateral difirieron de ovarios conservados pero no hubo diferencias sustanciales por la asignación de tratamiento.

El riesgo basal de cáncer de mama fue comparable en ambos grupos. Las participantes estuvieron a moderado riesgo por su edad[12], con un promedio (DS) de cinco años de estimado de riesgo de Gail[13] de 16% (1.0%) (Media 1.4% [rango intercuartil, 1.03%- 1.88%]). Una leve menor proporción de mujeres en el grupo de EEC reportaron biopsias benignas de mama anteriores (19.3% vs. 21.7%; p = 0.004).

Cincuenta y dos por ciento de todas las participantes nunca habían tomado terapia hormonal antes de entrar al estudio, menos del 5% habían estado tomando estrógenos combinados con una progestina, y el resto habían tomado estrógenos solos. Las mujeres sin uso previo de hormonas difirieron de aquellas con uso previo en la mayoría de las variables pero no hubo diferencias sustanciales por la asignación de tratamiento

Solamente el 5.2% de las participantes se salieron o se perdieron del seguimiento y estas pérdidas fueron similares entre el grupo de EEC y el grupo placebo[3].

A la terminación del estudio, 54% de las participantes no eran adherentes a la medicación del estudio. Las tasas de descontinuación de las pastas no difieren significativamente por la asignación a la randomización. Aunque las mujeres dieron muchas razones para la suspensión de la medicación del estudio, la distribución de razones fue similar entre ambos grupos. La diferencia más grande en razones para suspenderla fue en los síntomas reportados que están comúnmente asociados con la menopausia o iniciación de hormonas menopáusicas (24.5% para EEC frente a 19.8% para placebo) con la mayoría de las diferencias atribuidas a los síntomas mamarios (5.8% frente a 1.6%).

El uso de medicamentos diferentes a los del estudio fue reportado en un 8.4% de los participantes asignados a placebo y un 5.3% de los participantes asignados a EEC.

Resultados clínicos

En análisis de intención de tratar de todos los eventos (n 237) qué ocurre antes de la terminación de la intervención, se observaron reducciones para el cáncer de mama invasivo (RR, 0.80; IC 95%, 0.62 = 1.04; p = 0.09) y para cáncer de

mama total (RR, 1.82; IC 95%, 0.65 = 1.04; p = 0.10) en mujeres randomizadas a EEC solos, mientras que no se encontró efecto en la enfermedad in situ (Figura 1). Estos resultados no se alteraron al ajustarlos por pequeñas diferencias en el número de familiares en primer grado con cáncer de mama o historia de enfermedad benigna de mama.

No hubo evidencia de tendencia de RR de cáncer invasivo de mama en el tiempo (p = 0.29).

En análisis adicionales, menos cánceres de mama con enfermedad localizada se diagnosticaron en el grupo de EEC que en el grupo de placebo (RR, 0.69; IC, 0.51 = 0.95), mientras la incidencia de cánceres en estados más avanzados fue comparable en los dos grupos. Una reducción similar se encontró para carcinomas ductales (RR, 0.71; IC 95%, 0.523-0,99) pero no para enfermedad lobular. La interacción entre la asignación a tratamiento y la histología (ductal frente a lobular) alcanza significancia (p = 0.054), mientras no hubo interacción significante entre la asignación y el estadío localizado frente al regional, p= 0.09) o grado de tumor (bien frente a moderado, frente a pobremente diferenciado anaplásico, p = 0.74).

En el análisis ajustado de adherencia que se censó a los seis meses de tratamiento después de que la mujer fue no adherente (Figura 2), una reducción mayor y significante en la incidencia de cáncer invasivo de mama se observó en el grupo de EEC comparado con el grupo placebo (RR, 0.67; IC 95%, 0.47-0.97; p = 0.03).

Interacciones significantes se vieron entre asignación al tratamiento y estimado de riesgo de cáncer a cinco años (p=0.01), historia de enfermedad benigna de mama (p=0.005) y número de familiares de primer grado con cáncer de mama (p=0.01). Hubo un aparente efecto protector de los EEC sobre la incidencia observada de cáncer de mama observada en las categorías asociadas, con el menor riesgo en las tres circunstancias descritas. No se vio interacción con el estado de ooforectomía, índice de masa corporal (calculado como peso en Kg. dividido por la estatura en metros al cuadrado), edad al tamizaje, menarca, primer parto o menopausia, antecedentes de anticonceptivos orales, o uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas. No se observó interacción significante de EEC con uso previo de estrógenos; sin embargo, aunque los datos fueron pocos, la interacción de EEC con uso previo de E-P combinados fue nominalmente significante (p=0.03). Los resultados específicos por estrato sugirieron la posibilidad de que un efecto de los EEC se concentrara en mujeres sin exposición previa a hormonas de cualquier tipo (Figura 3). No se vieron interacciones con la duración o novedad de uso de terapia hormonal previa de cualquier tipo. Un análisis, examinando los RRs por tiempo desde la aleatorización, no reveló tendencias significantes en general o por el uso previo de hormonas.

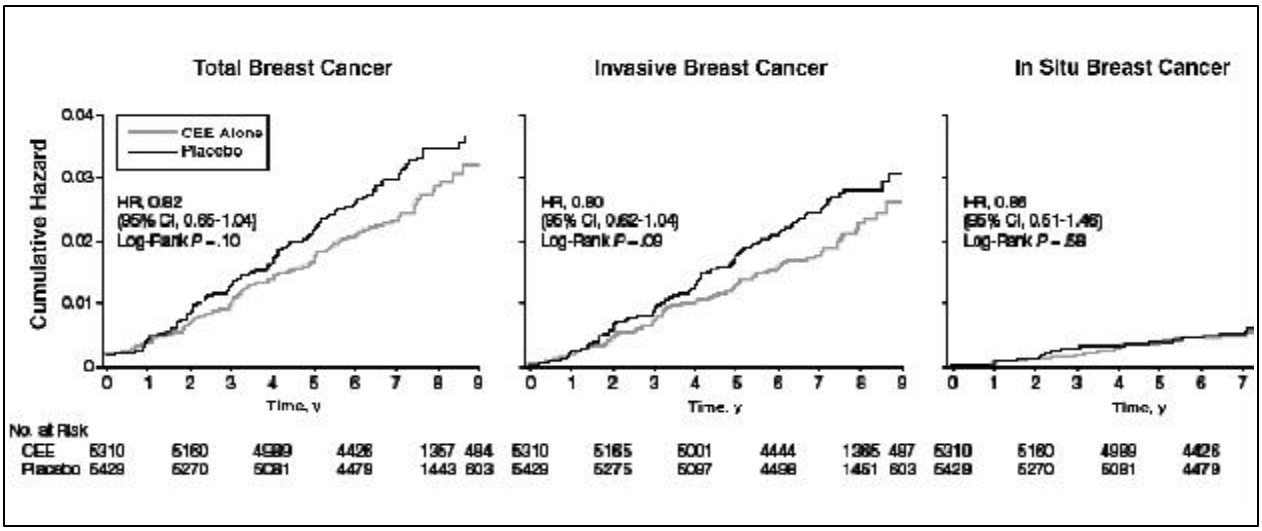
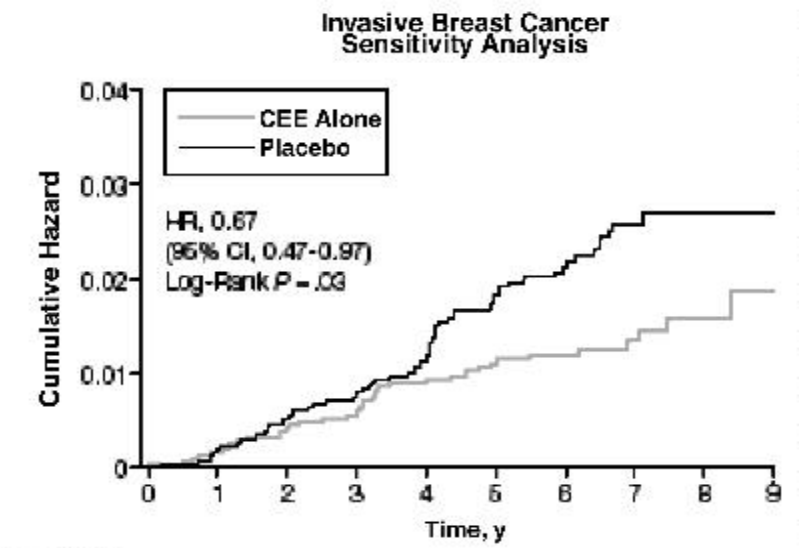


Figura 1. Riesgo Relativo para cáncer de mama total, invasivo e in situ.



Las participantes con menos del 80% de adherencia a la medicación del estudio fueron detectadas seis meses después de su primer episodio de no adherencia.

Figura 2. Riesgo acumulado para cáncer de mama. Análisis de sensibilidad.

Características del tumor

Los cánceres invasivos de mama entre las mujeres asignadas a EEC fueron más grandes comparados con los de las mujeres asignadas a placebo (promedio DE, 1.8 cm [1.2] frente a 1.5 cm [0.9]; p = 0.03) y una mayor proporción tiende a ser nodo positivo (35.5% frente a 23.3%, respectivamente; p = 0.07).

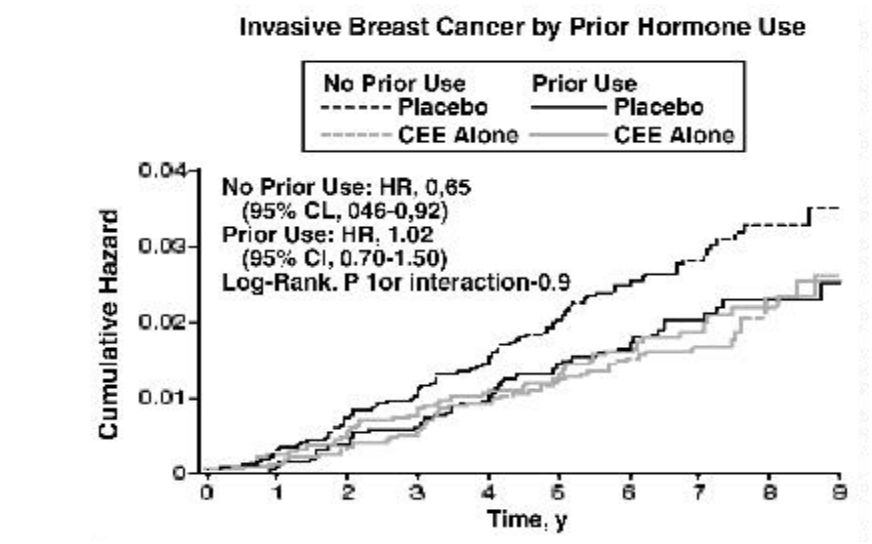
Mamografías y biopsia de mama

De entrada, lecturas detalladas (diferentes a cáncer / no cáncer) estuvieron disponibles para 9.844 mamogramas y la frecuencia de las mamografías con anormalidades fueron muy comparables en los dos grupos de estudio. Después del primer año, el porcentaje de mamografías con anormalidades que requerían seguimiento fue sustancialmente mayor en el grupo de EEC comparado con el placebo (436 [9.2%] de 4 718 frente a 260 [5.5%] de 4 763, respectivamente; p = 0.001).

Cada año después, el porcentaje de mamografías que requerían seguimiento fueron significantemente más altas en el grupo de EEC, resultando en un porcentaje acumulativo de 36.2% en el grupo de EEC y 28.1% en el grupo placebo (p = 0.001) en el curso del estudio. Esta diferencia se concentró en la categoría de los que se recomendó un seguimiento más cercano. El número de reportes de biopsia de mama o aspiración fue similar entre los dos grupos al año 1, pero desde el año 2 en adelante el número de tales reportes fue mayor en el grupo de EEC cada año (rango de diferencia, 27-43) en el total de 198 o más biopsias o aspiraciones durante la duración del estudio.

Comentarios

En el estudio de estrógenos solos del WHI, la incidencia de cáncer invasivo de mama no difiere significativamente entre las mujeres randomizadas a 0.625 mg/día de EEC comparadas con el placebo en un seguimiento promedio de 7.1 años. Los resultados preliminares sugieren una más baja incidencia de cáncer de mama en mujeres en el grupo de EEC, lo que pareció una sorpresa con relación a la evidencia previa[14] y necesitaba un análisis detallado. En la base de datos completa del estudio, la incidencia de cáncer invasivo de mama no difiere significativamente entre el grupo de EEC y el



No. at Risk						
No Prior Use						
Placebo	2759	2680	2581	2265	733	284
CEE	2757	2692	2608	2316	716	247
Prior Use						
Placebo	2648	2595	2516	2233	718	319
CEE	2630	2473	2393	2128	649	240

CEE: Estrógenos Equinos Conjugados; CI, Índice de confidencia; HR, Riesgo Relativo.

Figura 3. Riesgo acumulado para cáncer de mama por uso previo de hormonas y asignación de aleatorización.

grupo placebo (RR, 0.80; IC 95%, 0.62-1.04). Sin embargo, un análisis exploratorio sugirió que los EEC podían disminuir la incidencia de cáncer de mama en ciertos subgrupos. En contraste, la proporción de mamografías que necesitaban seguimiento se aumentó significativamente en el grupo de EEC en el primer año y en cada año posterior.

Aunque la evidencia sustancial indica que el riesgo de cáncer de mama está aumentado por ambos factores reproductivos –que influyen en los niveles endógenos de estrógenos[15]– y terapia de estrógenos combinada con progestinas exógenos, la evidencia acerca de un efecto de estrógenos exógenos solamente en el riesgo de cáncer de mama ha sido mixta[6-9, 16-19]. La preponderancia de anteriores estudios observacionales que reportaron un modesto aumento en el diagnóstico de cáncer de mama con el uso de estrógenos sin oposición fueron ampliamente controlados para tamizaje de mamografía[4, 6] y sesgos de detección han podido producir resultados confusos. Sin embargo, en reportes recientes hay diferencias. En el estudio One Million Women[9] (un análisis cruzado y análisis de cohorte), hubo un aumento en el cáncer de mama con uso de estrógenos solos de corta duración mientras otro estudio de similar tamaño observacional, no reportó aumento en el cáncer de mama con solamente estrógenos[16] y tampoco lo hicieron otros dos estudios durante este período[17, 18].

De hecho, Kerlikowskw y col.[19] reportaron una disminución del 8% (IC 95%, -16%) al 0% en la incidencia de cáncer de mama entre mujeres que toman estrógenos solos por más de cinco años comparadas con las que no toman hormonas en una cohorte grande de mujeres vista en una práctica de mamografía basada en una comunidad.

Un modelo conceptual basado solamente en la estimulación del crecimiento de cáncer de mama por la adición de estrógenos e inhibición por la reducción de estrógenos no explica los hallazgos clínicos disponibles[20]. En modelos preclínicos, las células de cáncer de mama[21, 22] y xerografías de cáncer de mama[23, 24] demuestran apoptosis o regresión tumoral en respuesta a bajas dosis de estradiol después de una deprivación previa de estrógenos. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama,

la reducción de estrógenos con inhibidores de aromatasas[25], bloqueó con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos como el tamoxifeno[25], y estrógenos exógenos[24-28] que tienen efectos anticáncer. Además, la suspensión de la terapia hormonal[29] (tamoxifen)[30], moduladores selectivos de los receptores estrogénicos o *exemestane* el inhibidor de aromatasas[31], pueden terminar en regresión del cáncer de mama. Estos datos son consistentes con células cancerosas de mama que son susceptibles a las fluctuaciones de estrógenos ya sea por encima o por debajo que las toleradas por el tejido glandular mamario normal. En un análisis de subgrupo, el cual requiere una interpretación cautelosa, se vio una significante reducción en carcinomas ductales (RR 0.71; IC 95%, 0.52-0.99) pero no de tumores lobulares, y en cánceres de mama invasivos en mujeres que fueron adherentes a la medicación del estudio (RR, 0.67; IC 95%, 0.47-0.97; p = 0.03).

Un efecto de los EEC sobre el cáncer de mama fue visto en algunos subgrupos a más bajo riesgo (más bajos estimados de lo estimado y riesgo de Gail, no familiares de primer grado con cáncer de mama, o ausencia de enfermedad benigna de mama).

Tales hallazgos sugieren una fuerte influencia de los EEC sobre el cáncer de mama no relacionada con historia familiar y/o aquellas menos supuestas a asociarse con microcalcificaciones, un hallazgo mamográfico que a menudo lleva a recomendaciones de biopsia de mama.

La observación de una más baja incidencia de cáncer de mama con EEC relativo al placebo en mujeres sin uso previo de hormonas, pero no en mujeres con uso previo de hormonas quiebra la hipótesis de que subsecuente o continuo uso de estrógenos podría no reducir el riesgo adicionalmente porque las células cancerosas mamarias sensibles ya se habían expuesto a estrógenos exógenos. En este aspecto, se vieron tasas anuales similares de la incidencia de cáncer de mama (entre 0.26% y 0.29%) en los tres grupos con uso previo actual de estrógenos mientras una tasa de incidencia anual mayor (0.40%) se vio solo en mujeres con o sin exposición previa de estrógenos quienes fueron randomizadas a placebo. De forma alterna, el subgrupo con mayor incidencia puede simplemente haber sido por azar.

En el estudio del WHI-EP, los EEC combinados con acetato de medroxiprogesterona se aumentan significantemente, las mamografías con recomendaciones más cortas de seguimiento tan bien como aquellas altamente sugestivas de malignidad[2]. En este estudio, los EEC solos aumentaron las mamografías con recomendaciones de seguimientos mamográficos más frecuentes pero no las que tenían hallazgos más sospechosos. La variabilidad del uso de los radiólogos de recomendaciones para seguimientos a intervalos más cortos como también la relación de tales hallazgos de riesgo de cáncer de mama es reconocida[32-34]. Sin embargo, una mamografía con esta recomendación en la práctica clínica requiere repetir la mamografía después de seis meses[35-38]. Este hallazgo podría incluirse en la discusión de riesgo y beneficios del uso de EEC.

Se reportaron un total de 198 biopsias más sin diagnóstico de cáncer en las mujeres en el grupo de EEC, en el curso del estudio. Solamente cerca del 20% de las biopsias en esta población de tamizaje podría tener enfermedad proliferativa de mama[39]; un hallazgo que se asocia con un 2% a 3% de riesgo de cáncer de mama en la década siguiente[40]; así, la remoción diferencial de lesiones precancerosas en el grupo de EEC por biopsia no puede explicar los hallazgos del estudio.

El uso de hormonas combinadas aumenta la densidad mamaria mamográfica comparado con el placebo o los estrógenos solos[41-43]. Se necesitan estudios posteriores para definir cualquier papel en los cambios de la densidad mamaria en la diferencia de los hallazgos mamográficos vistos en los estudios hormonales del WHI2[2].

Los estudios observacionales acerca de las características de los cánceres de mama diagnosticados mientras tomaban estrógenos solos han sido mixtos[19, 44]. En este estudio randomizado, los hallazgos de una incidencia reducida de tumores localizados sin aumento de las tasas en estados avanzados de la enfermedad es consistente con el modesto aumento en el tamaño del tumor, visto en mujeres asignadas a EEC. Una reducción relativa en invasión ductal comparada con carcinomas lobulares también puede contribuir porque el último demuestra una sensibilidad menor en la detección mamaria[45, 46].

El análisis explorando indirectamente la demora en el diagnóstico al considerar el uso previo de hormonas no fue definitivo y esto permanece como un factor contribuyente.

Sin embargo, el relativamente corto tiempo de doblarse el cáncer de mama de alrededor de 150 días[47-49] y la continua divergencia de las curvas de incidencia a través de mamas de seis años de seguimiento argumenta en contra de una hipótesis enmascarada de una influencia mayor. Seguimiento posterior para tener datos adicionales acerca de las consecuencias a largo plazo de la exposición a EEC están en camino.

Una interacción relativa consistente de índice de masa corporal con hormonas menopáusicas sobre el cáncer de mama ha sido reportado en estudios observacionales con mayores efectos hormonales en mujeres con más bajo índice de masa corporal[7, 8, 43, 50]. Sin embargo, no hubo interacción significante de EEC e índice de masa corporal sobre el riesgo de cáncer de mama en las usuarias actuales de estrógenos solos o en el grupo combinado de E+P del estudio WHI[2].

Con relación a las diferencias halladas los estudios de E+P y estrógenos solos, las cohortes de estudio difieren por el estado uterino (es decir, todas las de estrógenos solos tenían histerectomía previa) y por otro gran número de otras características basales[51]. Sin embargo, el promedio del estimado de Gail a cinco años fue similar (1.6% en el estudio de estrógenos solos y 1.5% en el de E+P) y las tasas analizadas de cáncer de mama invasivo fueron similares a las del grupo placebo en los dos estudios (0.34% en el de estrógenos solos y 0.33% en el de E+P). Así pues, las diferencias entre las cohortes de los estudios no explican las diferencias en los efectos del cáncer de mama vistos y los resultados sugieren fuertemente un papel de las progestinas en relación con el aumento del riesgo de cáncer mamario.

En conclusión, los EEC solos por 7.1 años no aumentan el riesgo de incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con histerectomía y pueden disminuir los estados tempranos de la enfermedad y los carcinomas ductales.

Estos resultados contrastan claramente con los del estudio combinado del WHI en mujeres con útero, el cual mostró un aumento significante en la incidencia de cáncer de mama en un período de seguimiento de 5.6 años[2]. Ambos estudios mostraron un sustancial aumento en la frecuencia del requerimiento de mamografías desde el primer año para adelante. Sin embargo, este aumento se vio solamente para el seguimiento recomendado a corto plazo de mamografías en el estudio de estrógenos solos, mientras se aplicaba también a esos con anormalidades sospechosas o altamente sugestivas en el estudio de E+P[2].

La iniciación de estrógenos solos en mujeres después de histerectomía, podría seguir siendo basada en una cuidadosa consideración del riesgo potencial y de los beneficios en un individuo dado.

Afiliación de los autores: Stanford Prevention Research Center, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, Calif (Dr. Stefanick); Women's Health Initiative Clinical Coordinating Center, Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash (Dr. Anderson and Ms Rodabough); Hennipin County Medical Center, Minneapolis, Minn (Dr. Margolis); Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine/Hutzel Women's Hospital, Detroit, Mich (Dr. Hendrix);Division of Epidemiology, School of Public Health, Ohio State University, Columbus (Dr Paskett); Department of Preventive Medicine, State University of New York, Stony Brook (Dr. Lane); Department of Medicine, University of California, Irvine (Dr. Hubbell); Center for Primary Care and Prevention, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket (Dr. Assaf); Department of Obstetrics and Gynecology, University of Wisconsin, Madison (Dr. Sarto); Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Health Science Center, San Antonio (Dr. Schenken); Department of Obstetrics and Gynecology, University of California, Davis (Dr. Yasmeen); Medstar Research Institute, Washington, D.C. (Dr. Lessin); and Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor- UCLA Medical Center, Torrance, Calif (Dr. Chlebowski).

Contribución de los autores: el Dr. Anderson tuvo acceso a todos los datos del estudio y tiene la responsabilidad de la integridad y la veracidad del análisis de los datos.

Estudio conceptual y diseño: Stefanick, Hendrix, Lane.

Adquisición de datos: Stefanick, Margolis, Hendrix, Lane, Hubbell, Assaf, Sarto, Lessin, Chlebowski.

Análisis e interpretación de datos: Stefanick, Anderson, Margolis, Hendrix, Rodabough, Paskett, Lane, Hubbell, Schenken, Yasmeen, Lessin, Chlebowski.

Escritura del manuscrito: Stefanick, Sarto, Yasmeen.

Revisión crítica del manuscrito por valor intelectualt: Stefanick, Anderson, Margolis, Hendrix, Rodabough, Paskett, Lane, Hubbell, Assaf, Schenken, Lessin, Chlebowski.

Análisis estadístico: Anderson, Rodabough.

Obtención de Fondos: Stefanick, Hendrix, Lane.

Apoyo administrativo, técnico o material: Stefanick, Margolis, Hendrix, Assaf, Schenken, Chlebowski.

Supervisión del estudio: Stefanick, Anderson, Margolis, Hendrix, Paskett, Hubbell, Assaf, Chlebowski.

Declaración de intereses: el Dr. Hendrix recibe donaciones de Bristol-Myers Squibb, 3M, Organon, Merck, TAP, Wyeth-Ayerst, Glaxo-SmithKline; es consultor de Eli Lilly, Merck, Organon, Procter & Gamble, GlaxoSmithKline; y es del grupo de conferencistas de Eli Lilly, Merck, 3M, and Pfizer. El Dr. Assaf es un empleado de Pfizer. El Dr. Chlebowski es consultor de Astra-Zeneca, Eli Lilly, and Organon. Ningún otro autor hizo declaración de intereses.

Financiación: el Women's Health Initiative fue financiado por The National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health, Department of Health and Human Services.

Papel del financiador: la organización financiadora tenía representación en el comité director; él participó en el diseño y conducción del estudio, la interpretación de los datos, y la preparación y aprobación del manuscrito. Directivos de The National Heart, Lung, and Blood Institute's revisaron los manuscritos antes de la publicación.

Investigadores del Women's Health Initiative (WHI): National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md (Barbara Alving, Jacques Rossouw, Linda Pottern, Shari Ludlam, Joan McGowan, Nancy Geller, Leslie Ford).

Una lista completa se encuentra disponible en http://www.whi.org.

Centro de coordinación clínica del WHI: Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash (Ross Prentice, Garnet Anderson, Andrea LaCroix, Ruth Patterson, Anne McTiernan, Barbara Cochrane, Julie Hunt, Lesley Tinker, Charles Kooperberg, Martin McIntosh, C. Y. Wang, Chu Chen, Deborah Bowen, Alan Kristal, Janet Stanford, Nicole Urban, Noel Weiss, Emily White); Wake Forest University School of Medicine, Winston- Salem, NC (Sally Shumaker, Ronald Prineas, Michelle Naughton); Medical Research Laboratories, Highland Heights, Ky (Evan Stein, Peter Laskarzewski); San Francisco Coordinating Center, San Francisco, Calif (Steven R. Cummings, Michael Nevitt, Lisa Palermo); University of Minnesota, Minneapolis (Lisa Harnack); Fisher BioServices, Rockville, Md (Frank Cammarata, Steve Lindenfelser); University of Washington, Seattle (Bruce Psaty, Susan Heckbert).

Centros clínicos del WHI: Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY (Sylvia Wassertheil-Smoller, William Frishman, Judith Wylie-Rosett, David Barad, Ruth Freeman); Baylor College of Medicine, Houston, Tex (Jennifer Hays, Ronald Young, Jill Anderson, Sandy Lithgow, Paul Bray); Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass (JoAnn Manson, J. Michael Gaziano, Claudia Chae, Kathryn Rexrode, Caren Solomon); Brown University, Providence, RI (Annlouise R. Assaf, Carol Wheeler, Charles Eaton, Michelle Cyr); Emory University, Atlanta, Ga (Lawrence Phillips, Margaret Pedersen, Ora Strickland, Margaret Huber, Vivian Porter); Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash (Shirley A. A. Beresford, Vicky M. Taylor, Nancy F. Woods, Maureen Henderson, Robyn Andersen); George Washington University, Washington,D.C. (Judith Hsia, Nancy Gaba, Joao Ascensao); Harbor-UCLA Research and Education Institute, Torrance, Calif (Rowan Chlebowski, Robert Detrano, Anita Nelson, Michele Geller); Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Ore (Evelyn Whitlock, Patricia Elmer, Victor Stevens, Njeri Karanja); Kaiser Permanente Division of Research, Oakland, Calif (Bette Caan, Stephen Sidney, Geri Bailey,

Jane Hirata); Medical College of Wisconsin, Milwaukee (Jane Morley Kotchen, Vanessa Barnabei, Theodore A. Kotchen, Mary Ann C. Gilligan, Joan Neuner); MedStar Research Institute/ Howard University, Washington, DC (Barbara V. Howard, Lucile Adams-Campbell, Lawrence Lessin, Monique Rainford, Gabriel Uwaifo); Northwestern University, Chicago/ Evanston, Ill (Linda Van Horn, Philip Greenland, Janardan Khandekar, Kiang Liu, Carol Rosenberg); Rush University Medical Center, Chicago, Ill (Henry Black, Lynda Powell, Ellen Mason, Martha Gulati); Stanford Prevention Research Center, Stanford, Calif (Marcia L. Stefanick, Mark A. Hlatky, Bertha Chen, Randall S. Stafford, Sally Mackey); State University of New York, Stony Brook (Dorothy Lane, Iris Granek, William Lawson, Gabriel San Roman, Catherine Messina); Ohio State University, Columbus (Rebecca Jackson, Randall Harris, Electra Paskett, W. Jerry Mysiw, Michael Blumenfeld); University of Alabama, Birmingham (Cora E. Lewis, Albert Oberman, James M. Shikany, Monika Safford, Mona Fouad); University of Arizona, Tucson/ Phoenix (Tamsen Bassford, Cyndi Thomson, Marcia Ko, Ana Maria Lopez, Cheryl Ritenbaugh); State University of New York, Buffalo (Jean Wactawski-Wende, Maurizio Trevisan, Ellen Smit, Susan Graham, June Chang); University of California at Davis, Sacramento (John Robbins, S. Yasmeen); University of California, Irvine (F. Allan Hubbell, Gail Frank, Nathan Wong, Nancy Greep, Bradley Monk); University of California, Los Angeles (Howard Judd, David Heber, Robert Elashoff); University of California at San Diego, LaJolla/Chula Vista (Robert D. Langer, Michael H. Criqui, Gregory T. Talavera, Cedric F. Garland, Matthew A. Allison); University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio (Margery Gass, Suzanne Wernke); University of Florida, Gainesville/ Jacksonville (Marian Limacher, Michael Perri, Andrew Kaunitz, R. Stan Williams, Yvonne Brinson); University of Hawaii, Honolulu (J. David Curb, Helen Petrovitch, Beatriz Rodriguez, Kamal Masaki, Santosh Sharma); University of Iowa, Iowa City/Davenport (Robert Wallace, James Torner, Susan Johnson, Linda Snetselaar, Jennifer Robinson); University of Massachusetts/Fallon Clinic, Worcester (Judith Ockene, Milagros Rosal, Ira Ockene, Robert Yood, Patricia Aronson); University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark (Norman Lasser, Baljinder Singh, Vera Lasser, John Kostis, Peter McGovern); University of Miami, Miami, Fla (Mary Jo O'Sullivan, Linda Parker, Timothy DeSantis, Diann Fernandez, Pat Caralis); University of Minnesota, Minneapolis (Karen L. Margolis, Richard H. Grimm, Mary F. Perron, Cynthia Bjerk, Sarah Kempainen); University of Nevada, Reno (Robert Brunner, William Graettinger, Vicki Oujevolk, Michael Bloch); University of North Carolina, Chapel Hill (Gerardo Heiss, Pamela Haines, David Ontjes, Carla Sueta, Ellen Wells); University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa (Lewis Kuller, Jane Cauley, N. Carole Milas); University of Tennessee Health Science Center, Memphis (Karen C. Johnson, Suzanne Satterfield, Raymond W. Ke, Stephanie Connelly, Fran Tylavsky); University of Texas Health Science Center, San Antonio (Robert Brzyski, Robert Schenken, Jose Trabal, Mercedes Rodriguez-Sifuentes, Charles Mouton); University of Wisconsin, Madison (Gloria E. Sarto, Douglas Laube, Patrick McBride, Julie Mares-Perlman, Barbara Loevinger); Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC (Denise Bonds, Greg Burke, Robin Crouse, Mara Vitolins, Scott Washburn); Wayne State University School of Medicine/Hutzel Hospital, Detroit, Mich (Susan Hendrix, Michael Simon, Gene McNeeley).

Principales investigadores del WHI y directores del proyecto:

John Foreyt, PhD (Baylor College of Medicine); Dallas Hall, MD (Emory University); Valery Miller, MD (George Washington University); Robert Hiatt, MD (Kaiser, Oakland, Calif); Barbara Valanis, Dr Ph (Kaiser, Portland, Ore); Carolyn Clifford (National Cancer Institute, Bethesda, Md); Frank Meyskens, Jr, MD (University of California, Irvine); James Liu, MD, and Nelson Watts, MD (University of Cincinnati); Marianna Baum, PhD (University of Miami); Richard Grimm, MD (University of Minnesota); Sandra Daugherty, MD (University of Nevada); David Sheps, MD, and Barbara Hulka, MD (University of North Carolina, Chapel Hill); William Applegate, MD (University of Tennessee, Memphis); Catherine Allen, PhD (University of Wisconsin). †Deceased.

Agradecimientos

Reconocemos y agradecemos los esfuerzos dedicados de los investigadores y trabajadores de los centros clínicos del WHI, del centro clínico coordinador del WHI, y de la oficina del programa del National Heart, Lung, and Blood Institute. Más importante aún, queremos hacer un reconocimiento a las participantes del WHI por su extraordinaria cooperación con el programa del WHI.

Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.
3. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
4. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
5. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
6. 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: 1047-1059.
7. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen plus progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.
8. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328-332.
9. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
10. Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61-109.
11. National Cancer Institute. About SEER. Available at: http://www.seer.cancer.gov/. Accessibility verified March 28, 2005.
12. American College of Radiology. *Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, Va: American College of Radiology; 1993.
13. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1829-1846.
14. Hulley SB, Grady D. The WHI Estrogen-alone trial: do things look any better? *JAMA* 2004; 291: 1769-1771.
15. Yager JD, Davidson NE. Mechanisms of disease: estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 270-282.
16. Allen DE, de Vries CS, Farmer DT. Pharmaceutical content and regimen of hormone replacement therapy and risk of breast cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 1(suppl 1): 296-298.
17. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regiments of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA*. 2003; 289: 3254-3263.
18. Olsson HL, Bladstrom A, Ingvar C. Breast cancer incidence in relation to HRT use in Sweden. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004: 2049.
19. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4314-4321.
20. Jordan VC, Osipo C, Schafer JM, Fox JE, Cheng D, Liu H. Changing role of the oestrogen receptor in the life and death of breast cancer cells. *Breast* 2003; 12: 432-441.
21. Liu H, Lee ES, Gajdos C, et al. Apoptotic action of 17 beta-estradiol in raloxifene resistant MCF-7 cells in vitro and in vivo. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1586-1596.

22. Song RX, Mor G, Naftolin F, et al. Effect of longterm estrogen deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17 beta-estradiol. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1714-1722.

23. Lewis JS, Meeke K, Osipo C, et al. Intrinsic mechanism of estradiol-induced apoptosis in breast cancer cells resistant to estrogen deprivation. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1746-1759.

24. Berstein LM, Wang JP, Zheng H, et al. Longterm exposure to tamoxifen induces hypersensitivity to estradiol. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1530-1534.

25. Baum M. The endocrine management of postmenopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer* 2004; 11: 15-19.

26. Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304: 16-21.

27. Ingle JN. Estrogen as therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 133-136.

28. Lonning PE, Taylor PD, Anker G, et al. Highdose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67: 111-116.

29. Prasad R, Boland GP, Cramer A, et al. Shortterm biologic response to withdrawal of hormone replacement therapy in patients with invasive breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 2539-2546.

30. Howell A, Dodwell DJ, Anderson H, Redford J. Response after withdrawal of tamoxifen and progestogens in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1992; 3: 611-617.

31. Bhide SA, Rea DW. Metastatic breast cancer response after exemestane withdrawal case report. *Breast* 2004; 13: 66-68.

32. Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Lynn A, et al. Breast cancer yield for screening mammographic examinations with recommendation for short-interval follow-up. *Radiology* 2005; 234: 684-692.

33. Chlebowski RT, Khalkhali I. Abnormal mammographic findings with short-interval follow-up recommendations. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 235-239.

34. Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, et al. Frequency and predictive value of a mammographic recommendation for short-interval follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 429-436.

35. Thorne SE, Harris SR, Hislop TG, Vestrup JA. The experience of waiting for diagnosis after an abnormal mammogram. *Breast J* 1999; 5: 42-51.

36. Lerman C, Trock B, Rimer BK, et al. Psychological and behavioral implications of abnormal mammograms. *Ann Intern Med* 1991; 114: 657-661.

37. Lowe JB, Balanda KP, Del Mar C, Hawes E. Psychologic distress in women with abnormal findings in mass mammography screening. *Cancer* 1999; 85: 1114-1118.

38. Barton MB, Moore S, Polik S, et al. Increased patient concern after false-positive mammograms: clinician documentation and subsequent ambulatory visits. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 150-156.

39. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 2006; 106: 732-742.

40. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 229-237.

41. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262-269.

42. Thurfjell E. Breast density and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 866.

43. McTiernan A, Martin C, Peck J, et al. Women's Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen and progestin influence on mammogram density in healthy postmenopausal women in the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1366-1376.

44. Chen W, Petitti DB, Geiger AM. Mortality following development of breast cancer while using oestrogen or oestrogen plus progestin: a computer record-linkage study. *Br J Cancer* 2005; 93: 392-398.

45. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 957-960.

46. Berg WA, Gutierrez L, Nessaiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830-849.

47. Peer PG, van Djick JA, Hendricks JH, Holland R, Verbeek AL. Age-dependent growth of primary breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3547-3551.

48. Tilanus-Linthorst MMA, Kriege M, Boetes C, et al. Hereditary breast cancer growth rates and its impact on screening policy. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1610-1617.

49. Kuroishi T, Tominaga S, Morimoto T, et al. Tumor growth rate and prognosis of breast cancer mainly detected by mass screening. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 454-462.

50. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741-751.

51. Stefanick ML, Hsai J, Barad D, Johnson SJ, Cochrane B, Liu J. The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol* 2003; 13(suppl I): S78-S86.

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Junta Directiva 2005 - 2007*

Posición oficial sobre el uso de fitoestrógenos en la mujer madura

Agosto de 2006

En los últimos años, especialmente a raíz de la publicación de los reportes preliminares del Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) y su gran difusión en medios masivos de comunicación, cambió la concepción de la terapia hormonal de suplencia. Es así como surgieron conceptos relacionados con individualización, bajas dosis y corta duración, entre otros. La inusitada percepción de riesgo por parte de las mujeres y los médicos ha contribuido a la aparición de nuevas alternativas terapéuticas, entre las cuales los fitoestrógenos han adquirido un terreno importante en los últimos años. Ello explica hechos como que en el último Congreso Mundial de Menopausia se dedicaran cuatro simposios al estudio de este tema y que en las bases de datos de Medline aparezcan cerca de 1900 artículos de investigación sobre los fitoestrógenos. Por esta razón la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia ha dedicido pronunciarse de manera oficial sobre los alcances que hoy tiene este tipo de terapia en el manejo de la mujer madura.

Los fitoestrógenos son productos derivados de plantas que comparten una estructura difenólica heterocíclica que los hace estructuralmente similares a un estrógeno. Se han descrito varios tipos de ellos y se encuentran en diferentes compuestos vegetales. Los más estudiados son las isoflavonas (genisteína y daidzeína) que se encuentran en la soya y el trébol rojo, los lignanos (enterodiol y enterolactona), provenientes de cereales y plantas leguminosas, los cumestanos (cumestrol) que se obtienen del trébol y la alfalfa y los glicósidos triterpénicos (cimarracemósidos) extraídos de la cimicifuga. Es importante tener en cuenta que cada uno de estos compuestos es diferente y que no necesariamente las bondades o efectos secundarios de uno pueden ser extrapolados a los otros. La flora intestinal juega un papel importante en la actividad de los fitoestrógenos, ya que muchos se ingieren en forma de compuestos inactivos, unidos a anillos de glicósidos y las bacterias los transforman en formas agliconas, formas activas que son absorbidas. La incapacidad de llevar a cabo esta transformación metabólica se traduce en falta de efecto biológico en algunos individuos. Luego de ingresar a la circulación, los fitoestrógenos sufren un ciclo de circulación enterohepática para posteriormente ser eliminados por la orina.

En su posibilidad de acción interfieren otros aspectos, tales como el proceso bioquímico utilizado para su extracción, ya que por lo menos para el caso de la soya se ha visto que la cantidad de isoflavonas presentes es diferente si se extrae la proteína por deshidratación o a través de fluidos supercríticos en CO2. Este hecho dificulta la generalización de resultados de estudios, así como su unión para realizar metanálisis adecuados.

La estructura difenólica de los fitoestrógenos permite que interactúen con los receptores de estrógenos. Comparados con el estradiol, son muy poco afines por los receptores, pero tienen la posibilidad de interacturar especialmente con el receptor beta, razón que explica que su efecto biológico es mayor en aquellos órganos y sistemas en los que predomina este receptor. Dada su baja afinidad por el receptor, en la premenopausia

* Germán Barón Castañeda, Presidente. Andrés Ricaurte Sossa, Vicepresidente. David Vásquez Awad, Secretario. Gabriel Acuña Díaz, Tesorero. Julio Faciolince Camargo, Fiscal. Beatriz Sierra Londoño, Vocal. Hoover Canaval Erazo, Vocal.

pueden tener un efecto antagónico, mientras que en la mujer posmenopáusica actúan como moduladores del receptor de estrógenos (es por ello que algunos autores los han llamado Fito-SERMs).

No hay duda que muchos autores han considerado que los efectos de los fitoestrógenos no superan a los observados con el placebo, pero de igual manera muchos otros respaldan su uso en situaciones clínicas especiales. Aunque hay que tener en cuenta que los meta-análisis no han sido favorables a este tipo de compuestos, posiblemente por las razones expuestas que hacen referencia a su extracción y metabolismo, existen trabajos con diseño adecuado que muestran ciertas bondandes de su uso.

Hay que partir de la base que en los estudios epidemiológicos realizados en poblaciones orientales en las que se consumen grandes cantidades de fitoestrógenos en la dieta, los hallazgos han sido consistentes en cuanto a menor incidencia de síntomas relacionados con el climaterio, osteoporosis, cáncer de seno y cáncer de endometrio. El interrogante que siempre se ha planteado es si se pueden obtener resultados similares cuando se administran estos compuestos en forma de medicamentos y no desde etapas tempranas de la vida sino desde el momento en que llega la menopausia. Precisamente el tratar de resovler ese tipo de inquietudes ha conducido a un número importante de estudios de investigación, aunque desafortunadamente no siempre con un número grande de pacientes. Por otro lado, el mezclar todos los compuestos de venta libre con los medicamentos para los análisis ha conducido a resultados en ocasiones desfavorables. El otro aspecto que impulsa de manera importante el uso de este tipo de compuestos en la práctica diaria es la percepción que tienen las mujeres de que aquello que es "natural" es menos nocivo, razón por la cual son ellas mismas quienes solicitan su formulación.

Para la Asociación Colombiana de Menopausia es muy claro que el manejo de la mujer madura es integral y que no se limita a formular o no algún tipo específico de terapia y que cualquier tratamiento debe ser individualizado y siempre seleccionado con base en un esquema en el cual los beneficios superen los riesgo. Enmarcados en este concepto, no hay duda de que la principal indicación para iniciar cualquier tratamiento farmacológico es buscar alivio para los síntomas relacionados con la menopausia, especialmente los vasomotores y los asociados a atrofia urogenital.

Los fitoestrógenos han sido utilizados en el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia. Aunque sigue existiendo controversia sobre su utilidad, existen estudios aleatorizados y controlados que muestran un efecto algo superior al placebo, pero siempre teniendo en cuenta que se han realizado con mujeres con síntomas leves o moderados, no severos. En uno de ellos (Drapier Faure, et al.) se encuentra que a las 12 semanas de tratamiento en cerca de las dos terceras partes hay reducción significativa en el número y la intensidad de las oleadas de calor. En otro de ellos (Crisafulli, et al.) se compara la terapia de fitoestrógenos con una terapia hormonal convencional y se concluye que aunque la disminución de los síntomas vasomotores es significativamente mejor que al usar placebo, nunca es equiparable a la reducción obtenida con los estrógenos. Hay trabajos pequeños que han mostrado que efectos similares pueden observarse sobre otros síntomas relacionados con cambios en la esfera psicoafectiva.

En cuanto a seguridad cardiovascular sigue existiendo mucha controversia y tal vez el estudio más importante es un meta-análisis publicado por Anderson. En él reúne los datos de 38 trabajos previos con un total de 730 pacientes y encuentra reducción significativa en los niveles de colesterol total y de colesterol LDL, siendo mayor la disminución en aquellas mujeres que eran dislipidémicas. Este hallazgo no ha sido corroborado por otros investigadores.

Algo similar se puede decir con respecto a la prevención de la pérdida de masa ósea. Aunque en la mayoría de estudios no se ha demostrado un efecto significativo, existe un estudio aleatorizado y controlado con placebo que compara los fitoestrógenos con terapia hormonal convencional en 90 mujeres posmenopáusicas (Morabito, et al.). Él concluye que luego de 12 meses de seguimiento se encuentra un incremento similar en la masa ósea de la columna vertebral y del fémur en las mujeres de los grupos que recibieron fitoestrógenos y las que recibieron estrógenos. Aunque este dato es alentador, no puede en ningún momento extrapolarse a reducción en el riesgo de fracturas.

En lo que hace referencia a aspectos de seguridad, no se ha visto aumento en las tasas de hiperplasia endometrial. En el efecto sobre mama se ha observado que no hay incremento en la densidad mamaria pero se desconoce qué papel pueden jugar estos compuestos sobre el riesgo de cáncer de mama cuando se utilizan por períodos prolongados. En todo caso la Agencia Francesa Reguladora de Alimentos ha afirmado que hasta donde se han adelantado las investigaciones se puede afirmar que una dosis de 1 mg/kg/día de fitoestrógenos en su forma activa (aglicona), no se asocia con eventos adversos importantes.

Basados en la anterior evidencia científica, la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia considera que:

1. Los fitoestrógenos son compuestos derivados de productos vegetales que por su estructura bioquímica son capaces de ocupar el receptor de estrógenos y producir un efecto biológico. No deben considerarse para consumo masivo sino que deben ser tratados como medicamentos y por ende formulados por el cuerpo médico.
2. En mujeres con síntomas vasomotores leves a moderados se puede considerar el uso de fitoestrógenos como alternativa para mejorar sus molestias, pero en ningún momento se puede esperar que el efecto sobre reducción de oleadas de calor se asemeje al observado con terapia hormonal de suplencia, que –hasta la fecha– sigue siendo la mejor alternativa.
3. No existe evidencia que respalde el uso de fitoestrógenos en la prevención y el tratamiento de la atrofia urogenital.
4. Aunque existe evidencia que muestra disminución de las cifras de colesterol total y colesterol LDL con el uso de fitoestrógenos, en ningún caso deben ser utilizados como estrategia de prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular en la mujer madura.
5. Si bien es cierto que existen estudios que muestran que a corto plazo los fitoestrógenos pueden mantener la masa ósea, no hay respaldo para recomendarlos como prevención o tratamiento de la pérdida ósea.
6. Hasta el momento el uso de fitoestrógenos parece ser seguro sobre el endometrio y la mama y no se han descrito efectos secundarios importantes. Ello no implica que sean utilizados de manera masiva sino bajo estricta supervisión médica, teniendo en cuenta sus beneficios y riesgos para cada caso individual.
7. No existe ningún estudio hasta el momento que respalde el uso de fitoestrógenos a largo plazo.
8. La Asociación Colombiana de Menopausia reitera una vez más su carácter de ente científico que trabaja por el bienestar de la mujer madura en Colombia, y en este, como en todos los temas, mantiene una política de independencia, objetividad y búsqueda de la verdad basada en las evidencias médicas.

Referencias

1. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Menopause 2002; 9: 329-334.
2. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. Menopause 2004; 11: 400-404.
3. Albert A, Altabre C, Baró F, Cebero A, Cancelo MJ. Valoración de la eficacia y seguridad de una preparación de fitoestrógenos extraídos de la soja (Glycyne max L.) en el tratamiento de la sintomatología climatérica. Resultados de un ensayo piloto multicéntrico, abierto y prospectivo. Toko-Gin Pract 2001; 60: 257-264.
4. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. New Engl J Med 1995; 333: 276-2s82.
5. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. J Bone Miner Res 2002; 17: 1904-1912.