Comentario. El estudio FLEX, una extensión del estudio FIT, es uno de los primeros estudios que evalúan los efectos de prolongado uso "de la droga de los festivos" sobre la DMO y el remodelado óseo.

Los dos objetivos examinados en los sujetos del estudio, cambios en la DMO y marcadores de recambio óseo, permanecieron arriba de los niveles pretratamiento del FIT después de cinco años de placebo y no hubo aumento acumulativo del riesgo de fracturas en el grupo placebo, diferente a fracturas clínicas vertebrales evidentes.

El estudio da información importante a los clínicos enfrentados a la decisión de cuándo suspender los alendronatos y confirma, como otros lo han hecho, la seguridad y tolerabilidad de la terapia con bisfosfonatos a largo plazo. La osteonecrosis de la mandíbula, una alta preocupación reciente para muchos pacientes que toman bisfosfonatos, no se aumentó en el grupo de tratamiento de alendronato de diez años. La seguridad, la tolerabilidad y el ahorro en los costos, además de la ganancia sostenida de DMO y remodelado óseo, son causa para que los clínicos reconsideren la terapia a largo plazo con bisfosfonatos.

Clínicamente, las decisiones del tratamiento con bisfosfonátos se deben basar en el riesgo individual de fracturas y en la media de la relación riesgo/beneficio del tratamiento.

Se requiere diligencia en la monitoría de la DMO en aquellos pacientes en quienes se considera apropiado descontinuar la terapia. Además se debe dar un reforzamiento agresivo relacionado con el mantenimiento de la DMO con una ingesta adecuada de calcio y vitamina D y frecuente ejercicio de peso.

Con los datos del FLEX, los clínicos pueden comenzar a revaluar el beneficio continuado de los bisfosfonatos después de cinco años de tratamiento en una población específica, principalmente mujeres en quienes la DMO de base no es muy baja y/o están en bajo riesgo de fractura no traumática. Permanecen muchas preguntas y se necesitan estudios rigurosos antes de aplicar este enfoque a diferentes poblaciones tales como mujeres más jóvenes, hombres, grupos étnicos diferentes, y aquellos que usen otros bisfosfonatos. Este estudio no se aplica de ninguna manera a tratamientos alternativos de anti-resortivos aprobados por el gobierno.

Se necesitan más datos acerca de este enfoque y de la meta final de la terapia, de la osteoporosis, reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Marjorie R. Jenkins, MD
Associate Professor
Director, TTUHSC Center for Women's Health and
Gender-Based Medicine
Co-Director, TTUHSC Women's Health Research Institute
Texas Tech University Health Sciences Center
Amarillo, TX

Menopausia al día

Elevado riesgo de cáncer de mama después de uso por cinco años de algunos tipos de terapia con estrógenos solos

Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. Obstet Gynecol 2006; 108: 1354-1360.

LYYTINEN H, PUKKALA E, YLIKORKALA O.

Nivel de Evidencia: II-2

El uso de estradiol oral o transdérmico por menos de cinco años no aumentó el riesgo para cáncer de mama, pero el riesgo ocurre después de cinco años de uso y aumentó con mayor duración y dosis de acuerdo a este estudio finlandés de una cohorte representando la nación entera de la población menopáusica. El estudio evaluó el riesgo de cáncer de mama con terapia de solo estrógenos y si variaban las dosis, la constitución del produc-

to y la vía de administración. Todas las mujeres por encima de 50 años (n=283.680), quienes habían usado un régimen de estrógenos solos (estradiol oral o transdérmico (n=84.729), estradiol oral (7.941), o estrógenos vaginales (n=18.314) por seis meses o más desde 1994 hasta 2001, fueron identificadas. Las mujeres que usaron estrógenos conjugados se excluyeron. Todas las mujeres que usaban un régimen particular fueron identificadas en el Finnish Nacional Reimbursement Register, el cual contiene datos sobre terapia hormonal posmenopáusica comparada desde 1994. Se siguieron para cáncer de mama hasta el final del 2002 o la muerte. Un total de 2.171 casos de cáncer se identificaron del Finnish Cancer Registry, el cual recibe notificación de cánceres de los médicos, los hospitales y laboratorios y por lo tanto cubre el 100%.

Después de cinco años de uso, el estradiol fue asociado con un aumento del riesgo de cáncer. El estradiol oral y los estrógenos vaginales no se asociaron con ningún aumento de riesgo. El radio de incidencia para cáncer de mama con estradiol sistémico de menos de cinco años de uso fue 0.93, IC 95%, 0.80-1.04; y para cinco años o más, 1.44, IC 95%, 1.29-1.59 con riesgo similar para formulaciones orales o transdérmicas. El radio de incidencia estandarizada relacionado con los estimados de uso de estradiol de 5 a 10 años fue 1.34, IC 95%, 1.16-1.54; para 10 a 20 años, 1.57, IC 95%, 1.31-1.86, y para más de 20 años, 1.75, IC 95%, 1.16-2.55. El riesgo fue significativamente elevado cuando la dosis media de estradiol oral fue mayor de 1.9 mg/día y se usó por más de cinco años. La tendencia por la dosis, sin embargo, no fue estadísticamente significativa (tendencia p=0.27). Para la vía transdérmica, el riesgo no fue asociado con la dosis. Los autores notaron que el riesgo asociado con el uso de estradiol de 5 a 10 años resultó en dos o tres casos adicionales de cáncer de mama por 1.000 mujeres en 10 años de seguimiento.

Comentario. Varias publicaciones recientes han confirmado los datos observacionales previos de que después de cinco años de uso de estrógenos en la posmenopáusia no aumenta y puede disminuir el riesgo de cáncer de mama. El estudio LYYTINEN captura datos observacionales de todas las mujeres del FINNISH mayores de 50 años quienes tuvieron una prescripción de estradiol (tabletas, parches, geles), basados en el registro nacional (110.984 mujeres y 648.022 mujeres año). Esta población da datos de particular importancia sobre el uso a corto y a largo plazo de estradiol sin un progestágeno.

Para el uso a corto plazo (menos de cinco años), los resultados son confirmatorios con una relación de incidencia estandarizada de 0.93, IC 95%, 0.80-1.04 en el subgrupo quienes nunca usaron estrógenos antes de entrar en el estudio, es decir estrógenos (naive). Este estudio está en concordancia con el Women's Health Initiative (WHI), brazo de estrógenos solos, un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego (RR 0.77, IC 95%, 0.59-1.01)[1] y el estudio observacional Nurse's Health Study (NHS), (RR, 0.96, IC 95%, 0.75-1.22)[2] similar a las pacientes sin estrógenos.

Es interesante notar que LYYTINEN, la actualización del WHI sobre cáncer de mama[3], y el NSH todos reportaron tendencias hacia la reducción de riesgo de cáncer de mama en mujeres recibiendo estrógenos solos por menos de cinco años. Los resultados fueron estadísticamente significantes en el WHI para subgrupos con uso previo de hormonas (RR, 0.65, IC 95%, 0.46-0.95) y con aceptación de droga (RR 0.67, IC 95%, 0.47-0.97). Esta reducción del riesgo a corto plazo con estrógenos orales en particular pueden reflejar un efecto de estrógenos en la reducción de la hiperinsulinemia, un factor de riesgo de cáncer de mama, que se ha estimado que 50% de las participantes en el WHI rama de estrógenos solos podría haber tenido el síndrome metabólico[4,5]. Esta reducción paradójica en el riesgo puede reflejar también un efecto proapoptótico de los estrógenos en una reservorio de tumores preexistentes expuestos a bajas concentraciones de estrógenos desde la menopausia, dando un particular significado a la reducción en el número de quienes nunca han tomado hormonas en el WHI (Santen, datos no publicados).

LYYTINEN indica que las usuarias a largo plazo de estrógenos solos pueden aumentar el riesgo relativo (RR) de cáncer de mama (RR 1.44, IC 95%, 1.29-1.59 por más de cinco años de uso). Notablemente un aumento del riesgo fue observado con preparaciones orales, transdérmicas y en gel. El NHS, por el contrario, reportó que este riesgo comienza a incrementarse

solamente después de más de 15 años de terapia oral predominantemente.

Con la tasa de tumores RE+/RP+ estadísticamente significante y aumentada después de 15 años de uso corriente de RR, 1.48, IC 95%, 1.05-2.07, que si se confirma en estudios adicionales, estos datos sugieren que el mecanismo del efecto de los estrógenos, cuando se usan a corto plazo (antiinsulínicos, proapoptóticos), pueden diferir de aquellos que ocurren con el uso a largo plazo (inicio, promoción).

Como con otros estudios observacionales, este estudio sirve para puntualizar posibles factores de confusión en la interpretación, tales como: la presencia o ausencia de ovarios después de la histerectomía, colocar juntas las mujeres sin estrógenos y las mujeres pre expuestas, la falta de distinción entre delgadas y gordas, la identificación de mujeres con el síndrome metabólico/resistencia a la insulina, y el uso de grupos de control compuestos de usuarias y no usuarias de estrógenos. Tomando estos temas en consideración, los datos actuales sugieren un no aumento y tal vez disminución del riesgo de cáncer de mama con el uso de estrógenos solos por menos de cinco años en mujeres sin estrógenos y un aumento del riesgo si se toman por largo tiempo, particularmente por más de cinco años en mujeres con un índice de masa corporal normal, mayor en mujeres obesas.

Richard J. Santen, MD
Professor of Medicine,
University of Virginia Health Science Center
Charlottesville, VA

Visiting Professor, Monash University
Prince Henry's Institute of Medical Research
Melbourne, Australia
Henry G. Burger, MD, FRACP
Emeritus Director
Prince Henry's Institute of Medical Research
Clayton, Victoria, Australia

Referencias

1. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with 3 hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
2. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-1032.
3. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.
4. Kuhl H, Stevenson J. The effect of medroxyprogesterone acetate on estrogen-dependent risks and benefits–an attempt to interpret the Women's Health Initiative results. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 303-317.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.