

MENOPAUSIA AL DÍA

El uso de terapia estrógenos-progestinas- pero no de estrógenos solos, aumenta el riesgo de cáncer de seno

Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. Cancer 2003; 97: 1387-1392.

OLSSON HL, INGVAR C, BLADSTRÖM A

El uso de terapia estrógenos más progesterona (TEP) aumenta significativamente el cáncer de mama; sin embargo, la terapia estrogénica sola (TE) esencialmente no tiene efecto, de acuerdo a este estudio poblacional de cohorte de Suecia. 29.508 mujeres se siguieron aproximadamente por 10 años para determinar su riesgo de cáncer de mama; aproximadamente 3.700 mujeres usaron TEP. Después del ajuste por posibles variables de confusión, la TEP combinada continua por largo tiempo, aumentaba significativamente el riesgo de cáncer de mama comparada con las no usuarias (RR 4.60; 95% IC, 2.39-8.84). Se vio un aumento no significativo en la TEP secuencial por largo tiempo (RR 2.23; 95% IC, 0.90-5.56), la terapia con gestágenos solos (RR 1.89; 95% IC, 0.81-4.39). El mayor riesgo fue visto con el uso de terapia combinada continua y con gestágenos solos por más de 48 meses. No hubo un aumento del riesgo en mujeres después de 5 años de no usar terapia. La terapia con estradiol solo no aumenta significativamente el riesgo de cáncer de mama.

Evidencia nivel II-2

Comentario. Este reporte de Olsson y col. Es sólo uno más entre los muchos estudios que evalúan el riesgo de cáncer de seno asociado con TE/TEP. Porque el riesgo de cáncer de mama no se aumenta marcadamente con los estrógenos, muchos estudios han mostrado no aumento de riesgo o algún aumento. Claramente, factores como la dosis de estrógenos, la duración del uso y el número de mujeres que fueron observadas, influyen si un estudio encontrara una asociación positiva, si es que existe. Comparado con los riesgos con ET solo, datos recientes con terapia combinada TEP, han mostrado consistentemente algún incremento del riesgo de cáncer de mama, con el uso de progestágenos. (Chem JAMA 2002; Li Cancer 2000; Agnusson Int J Cancer 1999; Ross J Natl Cancer Inst 2000; Schairer JAMA 2000; Weiss Obstet Gynecol 2000). En los resultados reportados por el estudio Women's Health Initiative, WHI (JAMA 2002) para TEP mostró un aumento en el límite de riesgo incrementado de 1.26(95% IC; 1.0-1.50) y en el aún continuado brazo de TE no se encontró un aumento con la TE. Si la TEP aumenta el riesgo de cáncer de mama sobre la TE, el riesgo global es aún relativamente pequeño. En una mujer de 50 años, los resultados del WHI trasladan un

aumento del riesgo de 2.85 a 3.5% a los 60 años.

Sin embargo, hay razones biológicas para el presunto aumento de riesgo. En el seno normal, la actividad mitótica es mayor en la fase lútea, (Ferguson Br J Cáncer 1981) y el uso de progesterona en la TEP aumenta la densidad mamográfica en mayor magnitud que la TE sola (Greendale Ann Intern Med 1999). Los dos estudios más recientes que evalúan los regímenes de TEP en términos de riesgo de cáncer de mama, tenían suficiente número de casos para mostrar un aumento del riesgo con el uso de regímenes combinados continuos. La TE no se asoció con un aumento del riesgo.

Entre las debilidades del trabajo de Olsson es que el autor depende del paciente con relación a los regímenes y tipo de productos. Tampoco ellos establecen qué estrógenos fueron usados (aunque ellos escriben "estradiol"), y qué dosis o qué tipo de progestágeno fue usado. Ciertamente, al menos en el pasado, se han usado rutinariamente más grandes dosis de estrógenos en Europa. Si el tipo de progestágeno que influye el perfil del riesgo, no es claro, datos en animales e in vitro han mostrado diferenciación entre diferentes progestágenos. Si la TEP da un mayor riesgo para cáncer de mama que la TE, entonces el tipo de régimen (teniendo el continuo un riesgo mayor) es probablemente más importante que el tipo de progestágeno ya que dos progestágenos diferentes fueron usados en los dos más recientes estudios que llegan a la misma conclusión. (Weiss Obstet Gynecol 2000; Olsson Cancer 2003) Debe reiterarse, sin embargo, que aún con un aumento relativo del riesgo, el riesgo absoluto para cáncer de mama con TEP es pequeño.

Rogerio A. Lobo, MD
Chair, Department of Obstetrics and Gynecology
Columbia Presbyterian Medical Center
New York, NY

Comentario. En el WHI, el uso a largo plazo de TEP combinado continuo conteniendo acetato de medroxiprogesterona, aumenta el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, no se sabe si otros progestágenos también aumentan el riesgo. En Suecia, donde Olsson y col. condujeron el estudio, más

de las ¾ partes de los regímenes de TEP usan la progestina acetato de noretindrona o levonorgestrel. Sin embargo, los resultados de Olsson y col. sugieren que los resultados del WHI con relación a los regímenes conteniendo AMP, también aplican a regímenes de TEP conteniendo otros progestágenos. Que los datos suecos no muestren un aumento del riesgo de cáncer de mama con la terapia de estrógenos solos, es alentador. En mujeres postmenopáusicas con útero, que experimenten los molestos fogajes y necesiten terapia estro-

génica, la escogencia de un esquema de TEP que minimice la exposición sistémica a los progestágenos, podría ser el mejor enfoque para minimizar el riesgo de cáncer de mama.

Andrew M. Kaunitz MD
Professor and Assistant Chairman
Department of OB-GYN
University of Florida Health Science Center
Jacksonville, FL

MENOPAUSIA AL DÍA

La terapia estrógenos-progestinas mejora el perfil glicémico en mujeres con enfermedad cardiaca, de acuerdo al estudio HERS

Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 1-9.

KANAYA AM, HERRINGTON D, VITTINGHOFF E, ET AL

En mujeres con enfermedad coronaria, la terapia hormonal postmenopáusica reduce el riesgo de diabetes mellitus, DM, por encima del 35%, de acuerdo a los datos del Heart y Estrogens/progestins Replacement Study (HERS). En este estudio randomizado doble ciego controlado con placebo, 2.763 mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiaca coronaria, ECC, recibieron placebo o TEP a dosis de 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC, y 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, AMP. El seguimiento fue de 4.1 años en promedio. Basalmente 734 mujeres tenían DM, 218 tenían intolerancia a los carbohidratos y 1.811 fueron normoglicémicas. Los niveles de glucosa en ayunas no cambiaron en las mujeres que recibía TEP, pero se incrementaban significativamente en las que recibieron placebo. Además la tasa de DM fue significativamente menor en las que recibían TEP (RR 0.65; IC, 95% 0.48-0.89). Aunque la TEP redujo el riesgo de DM, los autores concluyen que los efectos son insuficientes para cambiar las recomendaciones de no usar la TEP para la prevención secundaria de enfermedad cardiaca

Evidencia Nivel I

Comentario. Este estudio es un análisis de la glucosa en ayunas obtenido durante el curso del estudio HERS. Aunque las determinaciones de glucosa en ayunas fue hecha basamente, después de un año y a los 4 años, ello no fue un objetivo primario ni secundario del estudio. Todas las mujeres en este estudio tenían enfermedad cardiaca y un relativamente eleva-

do índice de masa corporal (IMC) de 28.6. Los autores excluyen del análisis todos los sujetos que tenían DM o aquellas que tenían una glicemia en ayunas en el límite, al ingreso. Sin embargo, este estudio mostró una reducción muy significativa del 35% en la incidencia de aparición de nueva DM en las mujeres randomizadas a TEP. De las mujeres normoglicémicas en el grupo placebo, 9.5% desarrollaron DM comparadas con solo 6.2% en las mujeres con TEP. Tratando 30 mujeres prevendrían un caso de DM en esta población de pacientes. Aún entre mujeres quienes tenían niveles anormales de glucosa al principio, hubo una reducción en su glicemia.

De nuevo, tenemos algunos datos que sugieren que la terapia estrogénica tiene efecto en el riesgo de ECC en un estudio que no muestra ningún beneficio de la TEP en eventos recurrentes en la enfermedad cardiaca. Estos hallazgos son consistentes con los hallazgos de muchos otros estudios sobre el efecto del tratamiento estrogénico sobre la tolerancia a la glucosa en las mujeres postmenopáusicas. Por otra parte, se necesitan estudios adicionales para determinar si este efecto podría reducir complicaciones de DM, la mayoría de los cuales se deben a los niveles elevados de glicemia.

Ruth Freeman, MD
Professor of Medicine and Obstetrics and Gynecology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, NY