

MENOPAUSIA AL DÍA

Nivel I: Ensayo propiamente aleatorizado y controlado.

Nivel II-1: Bien diseñado, controlado, pero sin aleatorización.

Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-contrroles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.

Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios "cross sectional" e investigaciones sin sujetos de control); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.

Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité de expertos.

Aumento del riesgo de cáncer de mama por estrógenos-progestágenos en el Million Women Study

Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-427.

MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS

El uso corriente de la terapia hormonal postmenopáusica, pero no su uso en el pasado, está asociado con un aumento del riesgo de la incidencia y de la mortalidad por cáncer de mama, especialmente para la terapia estrógenos-progestágenos (TEP), de acuerdo con este amplio estudio observacional de Gran Bretaña.

Un total de 1.084.110 mujeres entre 50 y 64 años se incluyeron entre mayo de 1996 y marzo del 2001 y fueron seguidas hasta el final del estudio (finales del 2002); el promedio de seguimiento fue de 2.6 años para incidencia de cáncer de mama y 4.1 años para mortalidad.

Cerca de la mitad de las mujeres habían usado terapia hormonal postmenopáusica ya sea estrógenos solos, TE, o estrógenos-progestágenos, TEP. El objetivo primario fue el diagnóstico de cáncer de mama y mortalidad por cáncer de mama. En general, el uso de TE/TEP, comparado con el no uso, se asoció significativamente con el aumento del riesgo de incidencia de cáncer de mama (RR, 1.66; IC 95%, 1.58-1.75) y la mortalidad por cáncer de mama (RR 1.22, IC 95%, 1.00-1.48); el uso en el pasado no aumentó el riesgo de incidencia (RR 1.01; IC 95%, 0.94-1.09) o mortalidad (RR 1.05; IC 95%, 0.82-1.34), y el riesgo disminuye con el aumento del tiempo de suspensión.

El riesgo asociado con la TE/TEP difiere significativamente entre la TE y la TEP.

Usuaris habituales de TE tenían un aumento del 30% en el riesgo de cáncer de mama (IC 95%, 1.2-1.40) mientras que las usuarias habituales de TEP tenían un aumento del riesgo

(IC 95%, 1.88-2.12). Sin embargo regímenes locales o vaginales de TEP no aumentan el riesgo (RR 0.67, IC 95%, 0.30-1.49). No hubo diferencias significativas en el riesgo entre dosis específicas de TEP o entre regímenes combinados-continuos o combinados cíclicos. El riesgo aumenta para las usuarias habituales y según la duración total del uso de la medicación.

Evidencia nivel II-2

Comentario. Este gran estudio de cohorte confirma los hallazgos del Women's Health Initiative, WHI, en que las usuarias habituales de TEP tienen un riesgo aumentado de cáncer invasivo de mama. También, este estudio confirma los resultados de estudios observacionales previos de que la terapia estrogénica sola, TE, aumenta el riesgo de cáncer de mama (RR, 1.3) pero significativamente menos que la TEP (RR, 2.00). Aunque este es un estudio observacional, los resultados son muy similares a los del WHI lo que les da credibilidad.

Usando un más amplio rango de productos de terapia hormonal que el WHI (el cual usó sólo un tipo de fórmula de estrógenos-progestágenos-estrógenos equinos conjugados, EEC, más acetato de medroxiprogesterona, AMP) el Million Women's Study encontró poca variación entre estrógenos específicos y progestinas, sus dosis, sus rutas de administración, o si el régimen fuese continuo o cíclico.

Para las usuarias de solo estrógenos se vio un aumento del riesgo con preparaciones orales o transdérmicas o implantes; no se vio aumento del riesgo con las preparaciones vaginales o locales de estrógenos. Las preparaciones de solo estrógenos se asociaron con un aumento del riesgo, pero

este se basó en la incidencia de sólo nueve casos de cáncer de mama.

En cifras absolutas el riesgo de cáncer de mama con TE no es muy alta. Un cálculo de la incidencia de cáncer de mama esperada de los datos del SEER en la rama de TE del WHI, estima que podría ser de 70 nuevos casos de cáncer en el grupo placebo y 78 en el que toman estrógenos solos. El WHI puede no tener el número de casos suficientes para detectar el leve aumento del riesgo relativo visto en el Million Women's Study y por lo tanto, tiene bajo poder para mostrar una diferencia estadísticamente significativa entre TE y placebo.

En este estudio, el seguimiento fue de 2.6 años para incidencia de cáncer y 4.1 años para mortalidad. El aumento del riesgo en cáncer de mama comienza a ser aparente entre los primeros 1 a 2 años, independiente del tipo de terapia hormonal usada. Una vez la terapia ha sido suspendida, el riesgo comienza a disminuir y a los 5 años alcanza el mismo nivel de las usuarias de medicación. En el aumento de la mortalidad visto hubo una significancia límite. Se necesita un mayor seguimiento de este estudio y del WHI para determinar los efectos en la mortalidad por el cáncer de mama.

Puesto que el estudio muestra un mayor riesgo de cáncer de mama con TEP que con TE, las mujeres y sus proveedores de salud van a necesitar sopesar el aumento del riesgo de cáncer de mama causado por la adición de progestágenos versus el riesgo de cáncer endometrial con estrógenos solos. Progestágenos locales (como el DIU liberador de progestinas, los anillo vaginales con progestinas o geles vaginales de progesterona) pueden ser otra alternativa, aunque se necesitan estudios de seguridad endometrial a largo plazo que todavía no se conocen.

Joann Pinkerton, MD
Associate Professor of Obstetrics
& Gynecology
Division Director, Midlife Health
University of Virginia Health Systems
Charlottesville, VA
Richard J. Santen, MD
Professor of Endocrinology
University of Virginia Health Systems
Charlottesville, VA

Comentario. Este es un estudio observacional extremadamente grande que presenta los niveles de riesgo de cáncer de mama asociados con TE/TEP que son similares a los reportados en el WHI y como fueron predichos en el estudio Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (Lancet, 1997). Como mencionaron los comentaristas anteriores, están implicados un amplio número de productos de TE/TEP y varias rutas de administración.

Actuando como abogado del diablo, puede enfatizarse

que este es un estudio observacional con una gran posibilidad de áreas de error. La mayor debilidad del estudio es que es un popurri del uso de la terapia hormonal tomada al tiempo de entrada de las mujeres al estudio, el cual fue a su vez el tiempo de sus 3 años de mamografías. No hubo información posterior de las mujeres acerca de los cambios subsecuentes al uso de la terapia hormonal, tales como si habían suspendido la droga o cambiado la dosis o la ruta de administración.

También los datos proporcionados por cada paciente a la entrada, mostraron un 96% de acuerdo con la prescripción actual escrita por sus médicos. El 4% aunque parece pequeño, preocupa algo, debido a las estrechas diferencias en los riesgos relativos y el gran número de participantes en el estudio; ésta es en general una debilidad de cualquier estudio observacional aun si la prescripción es completada, es decir hay evidencia clínica que ha sido tomada.

Finalmente los autores reportan que las usuarias habituales de terapia hormonal de base aumentaban el riesgo de cáncer de mama, aunque el riesgo relativo no fue tan grande como la incidencia de la enfermedad. El estudio no permitió tener estimativos confiables de mortalidad atribuible al cáncer de mama.

En conclusión, el Million Women's Study se puede aceptar solamente como un estudio observacional aportando confirmación de un pequeño aumento en el riesgo absoluto de cáncer de mama en mujeres con terapia hormonal.

La sugerencia de que esos productos apliquen a otros productos diferentes a los probados en el WHI, apoya la posición sobre la Terapia Hormonal Postmenopáusica de la NAMS en el 2002, de que aunque no es posible hacer conclusiones generales acerca de todos los miembros de la familia estrógenosprogestágenos,

“un mejor perfil riesgos/beneficios de otros agentes de TEP no se puede asumir”.

Wulf H. Utian, MD, PhD
Arthur H. Bill Professor Emeritus
of Reproductive Biology and Ob/Gyn
Case Western Reserve University School
of Medicine
Consultant in Women's Health
Cleveland Clinic Foundation
Executive Director
The North American Menopause Society
Cleveland, OH

Comentario. Los 1.084.110 participantes en este ambicioso estudio prospectivo de cohorte representa una cuarta parte de la población de mujeres británicas entre 50 y 64 años. Los resultados concuerdan con los hallazgos del WHI (edad promedio 63.3 años).

El presente estudio generaliza el riesgo del uso de la terapia hormonal al uso de otras formas de estrógenos progestágenos, también como otros regímenes. También predice mayor mortalidad asociada con cáncer de mama en las usuarias de hormonas en comparación con las no usuarias.

Se encuentran otras observaciones interesantes en este estudio, incluyendo la asociación de tibolona con el cáncer de mama y la discusión de diferencias observadas entre la ocu-

rrencia de cáncer de mama y cáncer endometrial de acuerdo al régimen de terapia. Recomendando ampliamente este artículo pues nos pone a pensar a todos los interesados en este tópico.

Margery S. S. Gass, MD
Professor, Clinical Obstetrics & Gynecology
University of Cincinnati
Cincinnati, OH