

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) comenta sobre: «Tipo y momento de la terapia hormonal de la menopausia y el riesgo de cáncer de mama: metaanálisis de participantes individuales de la evidencia epidemiológica mundial».

GRUPO DE COLABORACIÓN SOBRE FACTORES HORMONALES EN EL CÁNCER DE MAMA APARECIDO EN THE LANCET, 29 DE AGOSTO DE 2019

¿Existe nueva información de que la terapia hormonal de la menopausia (THM) aumenta sustancialmente el riesgo de cáncer de seno como lo sugiere este artículo publicado en The Lancet este mes¹ y las mujeres deberían preocuparse?

- Gran parte de la información sobre el riesgo de cáncer de mama y la THM informada en este documento no es nueva, aunque los hallazgos en relación con la terapia con estrógenos únicos difieren de los informados en el ensayo aleatorizado del Women Health Initiative (WHI). Es importante tener en cuenta que, debido a cuando se recopilaron los datos incluidos en este informe, la mayoría de los regímenes de THM eran diferentes de los recomendados actualmente.
- Este documento proporciona un importante mensaje de salud pública sobre la obesidad y el riesgo de cáncer de mama.
- Los efectos informados de la THM para las mujeres que pasan por la menopausia precoz (antes de los 45 años) deben verse en el contexto de lo que es «normal» para las mujeres de esta edad.
- El riesgo potencial de cáncer de mama es un componente del beneficio: el análisis de riesgo del uso de THM para una mujer individual debe incluir la gravedad de los síntomas y los posibles efectos beneficiosos de la THM en la salud ósea y cardiovascular.

Los ensayos clínicos aleatorizados del WHI contribuyeron sustancialmente a nuestra com-

prensión de los beneficios y riesgos de la THM. Este nuevo artículo informa principalmente los hallazgos de grandes estudios observacionales en los que se reclutaron y siguieron mujeres durante varios años. En estos estudios, el uso de THM, incluida la dosis y la formulación, fue una elección personal, en oposición a los ensayos controlados aleatorios en los que las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a THM o placebo. Las mujeres que desarrollaron cáncer de mama (casos) fueron identificadas en los grandes estudios de cohorte prospectivos y luego se combinaron con múltiples controles por caso. Los autores han tratado de minimizar el sesgo en sus análisis, pero es importante reconocer que los estudios observacionales incluyen efectos de confusión no cuantificables, para los cuales no se pueden hacer correcciones, y por lo tanto, como en todos los estudios, existen limitaciones.

El documento informa riesgos ligeramente mayores para la terapia con estrógenos más progestágenos en comparación con los hallazgos de los ensayos clínicos aleatorios que han enumerado en su documento¹. También se informa un riesgo de cáncer de mama más pequeño, pero estadísticamente significativo, para el uso de estrógeno solo, mientras que los ensayos aleatorios no informaron un aumento en el riesgo de cáncer de mama con la terapia de estrógeno solo.

Es extremadamente importante tener en cuenta que este documento no nos informa sobre el impacto de las prácticas actuales de prescripción de THM recomendadas sobre el riesgo de cáncer de mama.

La mediana del año de diagnóstico de casos de cáncer de mama en América del Norte (25% de los datos incluidos) fue 1999, y para los estudios europeos, 2007, con uno tan temprano como 1981. Con un uso promedio de 10 años de THM en las usuarias actuales al momento del diagnóstico, y 7 años en usuarias anteriores, gran parte de la exposición a THM precedió a la primera publicación del estudio de Women's Health Initiative, después de lo cual las prácticas de prescripción cambiaron sustancialmente. En consecuencia, prácticamente toda la información incluida se refiere a formulaciones y dosis de THM que se sabe que tienen efectos adversos en las mamas y que ya no se recomiendan. Específicamente, ahora no se aconseja el uso de los progestágenos acetato de medroxiprogesterona y noretisterona (noretindrona) debido a sus efectos adversos conocidos, pero estos representan casi todos los datos para la terapia combinada de estrógeno-progestágeno incluida en el documento. El único análisis de datos de estudios prospectivos de los efectos de diferentes progestágenos proporciona datos inadecuados para sacar conclusiones sobre los efectos de los progestágenos preferidos, la progesterona (50 casos incluidos) y la didrogesterona (253 casos incluidos). Además, la mayoría de los casos fueron mujeres que tomaron estrógenos orales, lo que resulta en niveles altos de la hormona estrona en la sangre, mientras que la terapia transdérmica no². La estrona no solo es el principal estrógeno producido por las mujeres posmenopáusicas, sino que los niveles son más altos en las mujeres con sobrepeso/obesidad, de modo que la estrona puede ser un factor clave que vincula la obesidad con el cáncer de mama.

Un mensaje para llevar a casa de este documento debería ser que la obesidad es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama

Los autores estimaron que a partir de los 50 años, el aumento en el riesgo de cáncer de mama con obesidad no difirió sustancialmente del impacto estimado de la THM de estrógeno solo en el riesgo de cáncer de mama (riesgo de cáncer de mama a 20 años 7,4% para estrógeno solo, 6,3% para mujeres con sobrepeso que no usan THM y 7,2% para mujeres obesas que no usan THM). El aumento en el riesgo de cáncer de

mama con la terapia de estrógeno-progestágeno fue del 9 a 10%.

Si la obesidad fuera un medicamento, estaríamos recomendando que las personas no lo usaran.

Teniendo en cuenta la alta proporción de mujeres mayores de 50 años con sobrepeso u obesidad, y el aumento progresivo en la prevalencia de obesidad, este es un mensaje importante de salud pública.

Resultados de la investigación en contexto para mujeres que experimentan menopausia precoz/prematura

Una preocupación particular acerca de la posible interpretación de los hallazgos de este documento se refiere al análisis de las mujeres que comenzaron la THM antes de los 45 años.

El 10% de las mujeres experimentan la menopausia antes de los 45 años. Sin embargo, la «norma» para las mujeres menores de 45 años es ser premenopáusicas. En este estudio, las usuarias de THM menores de 45 años se compararon con mujeres posmenopáusicas menores de 45 años que no usaban THM, mientras que en términos de riesgo de cáncer de mama, el comparador clínicamente significativo sería las mujeres premenopáusicas de la misma edad.

Como los autores de este artículo han informado anteriormente, las mujeres que se vuelven posmenopáusicas antes de los 45 años tienen un riesgo 30% menor de cáncer de mama en comparación con las mujeres que permanecen premenopáusicas hasta los 45 años³. En el documento actual, los autores informan que las mujeres jóvenes posmenopáusicas que usan THM tienen un aumento en el riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres posmenopáusicas jóvenes que no usan THM. Pero lo que no destacan es que, para las mujeres jóvenes, la THM restaura su riesgo de cáncer de mama a aproximadamente lo que hubiera sido si no hubieran pasado por una menopausia precoz. Esto es extremadamente importante, ya que la menopausia antes de los 45 años se asocia con un mayor riesgo de muerte prematura por todas las causas, incluida la muerte prematura por enfermedad cardiovascular⁴, así

como un riesgo sustancialmente mayor de osteoporosis y fractura por fragilidad en la edad adulta. Por lo tanto, la menopausia precoz/prematura es un estado relativo de deficiencia hormonal, y en estas mujeres jóvenes, la THM es una terapia de restauración hormonal.

La edad promedio de la menopausia es de 51,5 años, y la mayoría de las mujeres experimentan la menopausia entre las edades de 45 y 55 años. Las mujeres de 45 a 54 años de edad que son premenopáusicas tienen un mayor riesgo de cáncer de mama que las contrapartes de la misma edad que se han vuelto posmenopáusicas (RR a la edad de 45 a 54 años 1,43, IC 1,33-1,52, $p < 0,001$). Sin embargo, para las mujeres de este grupo de edad que se han vuelto posmenopáusicas, la THM también reduce los riesgos de afecciones como la pérdida ósea, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares en comparación con las mujeres de la misma edad que aún son premenopáusicas. Si se tiene en cuenta el alivio de los síntomas vasomotores, hay mucho que considerar al sopesar la relación beneficio/riesgo para una mujer en particular.

Recomendaciones del IMS

Las mujeres ingresan a la menopausia en un rango de edades, con diversos síntomas y perfiles de riesgo para la salud.

La Sociedad Internacional de Menopausia, IMS, aboga por la evaluación integral de las mujeres, incluida la atención a la modificación de los factores de riesgo de enfermedades cróni-

cas como el sobrepeso o la obesidad, cuya importancia se ha destacado en este artículo de Lancet. Los beneficios y riesgos de la THM difieren según el momento de la menopausia, de modo que la individualización de la terapia es esencial. Como las prácticas de prescripción han cambiado significativamente en la última década, se necesita más investigación para determinar el impacto de los regímenes actualmente recomendados.

Referencias

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019.
2. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8 Suppl 1:3-63.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13:1141-51.
4. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R *et al.* Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767-76.