¿La terapia hormonal de la menopausia (THM) aumenta el riesgo de cáncer de mama?

Categoría: Opinión experta
Publicado: Jueves, 12 Septiembre 2019 14:46
Escrito por: Valeria Caacupe
Visitas: 10273

Análisis y comentario por la Dra. Candela Fernández

***Así lo sugiere el artículo Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence, publicado en The Lancet el 29 de agosto de 2019*(1)**



Resumen del artículo

Este meta-análisis se realizó con el objetivo de reunir la evidencia epidemiológica relevante, publicada y no publicada, sobre las posibles asociaciones entre la terapia hormonal menopáusica (THM) y el riesgo de cáncer de mama. Para ello se buscaron estudios epidemiológicos potencialmente elegibles, publicados y no publicados. Se incluyeron 58 estudios prospectivos y retrospectivos que investigaron información individual en mujeres posmenopáusicas sobre el tipo y el momento del uso de THM, desde 1992 hasta enero del 2018. Las usuarias actuales se incluyeron hasta 5 años (tiempo medio 1.4 años) después del último uso de THM reportado. La regresión logística arrojó razones de riesgo ajustadas (RR) que compararon grupos particulares de usuarias de THM versus mujeres que nunca usaron THM.

Durante el seguimiento prospectivo, 108.647 mujeres posmenopáusicas desarrollaron cáncer de mama a la edad promedio (media ± DS) de 65 ± 7 años; de las cuales 55.575 (51%) habían usado THM. Entre las mujeres con información completa, la duración media de THM fue de 10 ± 6 años en usuarias actuales, y 7 ± 6 años en usuarias anteriores, y la edad media fue de 50 ± 5 en la menopausia y de 50 ± 6 al comienzo de la THM.

Todos los tipos de THM, excepto los estrógenos vaginales, se asociaron con un riesgo excesivo de cáncer de mama, que aumentó de manera constante con el tiempo de uso, y fue mayor para el estrógeno-progestágeno que para las preparaciones de estrógenos solos. Entre las usuarias actuales, estos riesgos excesivos fueron definitivos incluso durante los años 1 a 4 (RR estrógeno-progestágeno 1.60, IC 95% 1.52-1.69; RR estrógeno solo 1.17, 1.10-1.26), y fueron dos veces mayores durante los años 5 a 14 (estrógeno-progestágeno RR 2.08, 2.02-2.15; RR estrógeno solo 1.33, 1.28-1.37). Los riesgos de estrógeno-progestágeno durante los años 5 a 14 fueron mayores con el uso diario de progestágeno que con menor frecuencia del mismo (RR

Phoca PDF

2.30, 2.21–2.40 vs 1.93, 1.84–2.01; heterogeneidad p<0.0001). Para una preparación dada, los RR durante los años 5 a 14 de uso actual fueron mucho mayores para los tumores con receptores de estrógenos positivos, que para los tumores con receptores de estrógenos negativos; fueron similares para las mujeres que comenzaron la THM a las edades de 40 a 44, 45 a 49, 50 a 54 y 55 a 59 años, y se atenuaron al comenzar después de los 60 años o por adiposidad (con poco riesgo de THM solo con estrógenos en mujeres obesas). Después de cesar la THM, persistió un exceso de riesgo durante más de 10 años; su magnitud dependía de la duración del uso anterior, con poco exceso después de menos de 1 año de uso de MHT.

Los autores concluyeron que si estas asociaciones son en gran medida causales, 5 años de THM, comenzando a los 50 años, aumentaría la incidencia de cáncer de mama entre los 50–69 años en aproximadamente 1 cada 50 usuarias de estrógeno más preparaciones diarias de progestágenos; 1 cada 70 usuarias de estrógenos más preparaciones de progestágenos intermitentes; y 1 cada 200 usuarias de preparaciones solo de estrógenos. Los excesos correspondientes de 10 años de MHT serían aproximadamente el doble.

Comentario:

Sobre esta publicación la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) comentó:

- Gran parte de sus datos fueron extraídos de estudios previos donde las pacientes estaban siendo tratados con regímenes de THM diferentes de los indicados actualmente
- Los efectos de la THM en mujeres que tienen su menopausia 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 de la THM: el análisis del riesgo de su uso también debe incluir el alivio de la gravedad de los síntomas y los efectos beneficiosos de la THM en la salud ósea y cardiovascular

Este artículo informa los hallazgos de grandes estudios observacionales en los que se siguieron mujeres durante varios años y donde, la decisión del uso de THM (e incluso la dosis y formulación), fue una elección personal, en oposición a los ensayos clínicos controlados en los que las mujeres fueron randomizadas a recibir THM o

Phoca PDF

placebo.

En estudios de cohorte prospectivos se identificaron las mujeres que desarrollaron cáncer de mama (casos) y luego se matchearon 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 factores confundidores no cuantificables, para los cuales no se pueden hacer correcciones, y por lo tanto, presentan limitaciones.

El documento informa riesgos ligeramente mayores para la terapia con estrógenos + progestágenos comparados con los hallazgos de los ensayos clínicos randomizados que han enumerado en su documento **(1)**. También se informa un riesgo de cáncer de mama más pequeño, pero estadísticamente significativo, para el uso de estrógeno solo, mientras que los estudios randomizados no informaron un aumento en el riesgo con la monoterapia estrogénica.

Es extremadamente importante tener en cuenta que este documento no nos informa sobre el riesgo de cáncer de mama con las prescripciones actuales de THM.

La mediana del año del diagnóstico de casos de cáncer de mama en América del Norte (25% de los datos) fue el año 1999, y para los estudios europeos el 2007, con uno de ellos tan temprano como 1981. Con un uso promedio de 10 años de THM en las usuarias actuales en el momento del diagnóstico, y 7 años en usuarias anteriores, gran parte de la exposición a la THM precedió a la primera publicación del estudio WHI, después de lo cual las prácticas de prescripción cambiaron sustancialmente. En consecuencia, prácticamente toda la información incluída se refiere a formulaciones y dosis de THM que, hoy sabemos, tienen efectos adversos y ya no se indican. Específicamente, el uso de acetato de medroxiprogesterona y noretisterona, representan casi todos los datos de la THM combinada incluida en el documento. El único análisis de estudios prospectivos sobre diferentes progestágenos proporciona datos inadecuados sobre los efectos de los gestágenos que hoy utilizamos: la progesterona (50 casos) y la didrogesterona (253 casos). Además, en la mayoría de los casos las mujeres tomaban estrógenos por vía oral, lo que resulta en altos niveles de estrona en la sangre, mientras que ésto no ocurre con la terapia transdérmica que hoy recomendamos**(2)**. La estrona no sólo es el principal estrógeno producido por las mujeres posmenopáusicas, sino que los niveles aumentan en las mujeres con sobrepeso u obesidad, pudiendo éste ser un factor clave que vincula la obesidad con el cáncer de mama.

Los autores estimaron que a partir de los 50 años, el aumento en el

Phoca PDF

riesgo de cáncer de mama en mujeres obesas no difirió del impacto estimado de la THM de estrógeno [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 combinada fue del 9-10%.

Si la obesidad fuera un medicamento, recomendaríamos 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 su prevalencia, es un mensaje importante de salud pública a transmitir, que la obesidad es un factor de riesgo para el cáncer de mama.

En cuanto a los resultados de investigación en mujeres con menopausia precoz / prematura, los hallazgos de este documento se refieren al análisis de las mujeres que comenzaron la THM antes de los 45 años.

Un 10% de las mujeres tiene la menopausia antes de los 45 años. Sin embargo, la "norma" para las mujeres menores de 45 años es ser premenopáusica.

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 debería ser el grupo de 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 años**(3)**. 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 la usan. Pero lo que no destacan es que, para las mujeres jóvenes, la THM restaura su riesgo de cáncer de mama al que hubiera tenido si no hubieran cursado con 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 por enfermedad cardiovascular**(4)**, así como un mayor riesgo 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 los 45 y 55 años. Las mujeres premenopáusicas de 45 a 54 años tienen mayor riesgo de cáncer de mama

Phoca PDF

que las posmenopáusicas de la misma edad (RR a la edad de 45 a 54 años 1.43, 1.33–1.52, p <0.001). Sin embargo, en las mujeres de este grupo de edad que se han vuelto posmenopáusicas, la THM también restaura el riesgo de afecciones como la pérdida ósea, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares al de mujeres premenopáusicas de la misma edad. 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.

La Sociedad Internacional de Menopausia aboga por la evaluación integral de las mujeres, la modificación de los factores de riesgo de enfermedades crónicas como 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. Los esquemas de prescripción han cambiado significativamente en la última década y su impacto a largo plazo está en constante investigación.

Análisis y comentario por la Dra. Candela Fernandez, médica especialista en tocoginecología.

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, *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.

Phoca PDF

Categoría: Opinión experta
Publicado: Jueves, 12 Septiembre 2019 14:46
Escrito por: Valeria Caacupe
Visitas: 10273

Copyrigth2019 ENDOweb. Citar este artículo: ¿La terapia hormonal de la menopausia (THM) aumenta el riesgo de cáncer de mama? - 12 de septiembre 2019

Phoca PDF