

Coordinadora: *María Campos-Lara*
José Antonio Palma-Aguirre

La combinación de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona en la paciente postmenopáusica y el riesgo de cáncer de mama: análisis de una incertidumbre estadística

José Antonio Palma-Aguirre,* Oscar E. del-Razo*

La terapia de reemplazo con estrógenos solos (TRE) o combinados con progestinas (HRT por sus siglas en inglés Hormone Replacement Therapy) ha adquirido gran importancia en los últimos años debido a que un porcentaje muy importante de las mujeres puede beneficiarse con este tratamiento. Se ha demostrado que la TRE previene y aminora los síntomas climatéricos, principalmente las manifestaciones vasomotoras y la osteoporosis. Sin embargo, recientemente se publicó un artículo¹ que reporta los riesgos y beneficios de los estrógenos combinados con progestinas en mujeres postmenopáusicas sanas después de 5.4 años de seguimiento. En este estudio se muestra un incremento en la incidencia de cáncer de mama y de eventos cardiovasculares con HRT, lo que motivó la suspensión del mismo que estaba proyectado a ocho años de seguimiento. Por la importancia que un tratamiento de este tipo puede tener a nivel social debido al gran número de mujeres que pueden verse beneficiadas, y tomando en cuenta que los estrógenos representan los medicamentos más prescritos en los Estados Unidos de América,² es conveniente hacer un análisis minucioso de los resultados del artículo mencionado para valorar sus beneficios y riesgos en la paciente postmenopáusica.

El artículo de la polémica

En el artículo del JAMA se han dado a conocer los primeros resultados de un ensayo clínico llevado a cabo

en el marco de un proyecto de investigación norteamericano conocido como Iniciativa por la Salud de las Mujeres [Women Health Initiative (WHI)]. El objetivo del estudio aleatorizado y controlado fue evaluar el beneficio y riesgo del tratamiento hormonal de reemplazo en una población de aproximadamente 1,7000 mujeres postmenopáusicas sanas en los Estados Unidos.

El ensayo tuvo que ser suspendido de forma prematura, tras un tiempo de seguimiento de 5.2 años, al constatar que el grupo de pacientes tratadas con un combinado de estrógenos conjugados (0.625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg) presentaba mayor riesgo de efectos adversos y en particular de cáncer invasivo de mama, en comparación con el grupo placebo (3.8 casos contra 3.0 por cada 1,000 mujeres que tomaron HRT contra placebo, +26%), enfermedades cardíacas (3.7 casos contra 3.0 por cada 1,000 mujeres que tomaron HRT contra placebo, +23%), enfermedad vascular cerebral (EVC) (2.9 casos contra 2.1 por cada 1,000 mujeres que tomaron HRT contra placebo, +38%), tromboembolismo venoso (3.4 casos contra 1.6 por 1000 mujeres que tomaron HRT contra placebo, +112 %). Asimismo, se encontraron algunos datos que concuerdan con beneficios ya conocidos como la disminución en el riesgo relativo de presentar fracturas de cadera (1.0 casos contra 1.5 por cada 1,000 mujeres que tomaron HRT contra placebo, -33%) y de cáncer de colon (1.0 casos contra 1.6 por cada 1,000 mujeres que tomaron HRT contra placebo, -37%). La incidencia de cáncer endometrial no se modificó con respecto a placebo.

*Unidad de Investigación Médica en Farmacología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Unidad de Investigación Médica en Farmacología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06720 México, D.F.

Si bien es cierto que se trata del primer estudio controlado que tiene por objeto evaluar los riesgos y beneficios de la HRT en un grupo específico de población, realizado en el protocolo de investigación de la WHI, también es cierto que se encuentran algunos aspectos importantes que nos obligan a tomar estos datos con reserva, ya que un porcentaje importante de pacientes suspendieron la administración de los medicamentos en algún momento del estudio (42% del grupo de estrógenos más progestinas, y 38% del grupo de placebo). Este porcentaje de abandono del tratamiento es alto en ambos grupos. Además, se observó que el WHI no encontró diferencias significativas para cáncer de mama *in situ*. Por otro lado, se encontró que se rompió el sello del diseño doble ciego (3,444 mujeres del grupo tratado, 40.48%, y 548 mujeres del grupo control, 6.76%) por tratamiento de hemorragias transvaginales. Murieron igual número de personas, 231 en el grupo tratado y 218 en el grupo control hasta la fecha de la suspensión del estudio.

Estos datos deben analizarse con precaución, ya que la diferencia de 0.8 significa que por cada 10 mil pacientes tratadas con estrógenos combinados con medroxiprogesterona, les dio cáncer a 30 de las tratadas con placebo y a 38 de las que recibieron los dos hormonales combinados. El +26% no significa que de las 10 mil pacientes 26% le dio cáncer, sino que corresponde al incremento en relación con el placebo.

El riesgo de enfermedad coronaria se incrementó durante el primer año de uso en las mujeres tratadas con tratamiento hormonal de reemplazo, con relación a las mujeres tratadas con placebo. Además, el ensayo evaluó varias variables secundarias. Así, el riesgo de EVC y enfermedad trombotica fueron mayores en el grupo que recibió tratamiento hormonal de sustitución. En contraste, este grupo presentó un riesgo menor de aparición de cáncer colorrectal, cáncer de endometrio o de sufrir una fractura de cadera que el grupo tratado con placebo, lo que indica un efecto protector del tratamiento hormonal.

Las estimaciones de riesgo relativo que proporciona el estudio representan un cambio muy pequeño cuando se expresan como riesgos absolutos. Así, de 10 mil mujeres tratadas con estrógenos y progestinas, el número adicional de mujeres por año que podrían desarrollar las enfermedades mencionadas serían de siete para la enfermedad coronaria, ocho para trombosis, ocho para EVC y ocho para cáncer invasivo de mama. De igual forma, el número de mujeres en que se evitaría la aparición de enfermedad serían: seis en el caso de cáncer colorrectal y cinco para la fractura de cadera. Evaluando todos los

desenlaces de forma global, el grupo tratado con terapia hormonal de reemplazo presentó un exceso de riesgo de sufrir 19 eventos adversos (de cualquier tipo) por 10 mil mujeres tratadas durante un año.

¿Cómo interpretar esta información?

Estos resultados confirmatorios de los estudios epidemiológicos previos, y que proporcionan nueva evidencia científica sobre el riesgo de aparición a corto plazo de enfermedad coronaria y EVC son los primeros que se obtienen mediante la realización de un ensayo clínico aleatorizado en mujeres sanas. Los resultados sólo son aplicables al uso de estrógenos en combinación con un progestágeno administrado de forma continua. Todavía no están disponibles los resultados del ensayo clínico en curso que evalúa la eficacia y riesgo de los estrógenos solos en mujeres hysterectomizadas. Es posible que otro tipo de compuestos hormonales, otras dosis y otras vías de administración de los estrógenos (como los parches) combinados con progestágenos produzcan efectos distintos de los observados en este estudio.

¿Qué conducta seguir?

Esta nueva información implica que el tratamiento a largo plazo con estrógenos y progestágenos combinados no debe recomendarse para la prevención de enfermedad cardiovascular. Por el contrario, el tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos conlleva un beneficio probado para la mayoría de las mujeres que supera a los riesgos potenciales. Las pacientes que estén preocupadas por la seguridad de su terapia de reemplazo hormonal deben consultar a su médico para que éste las valore y resuelva cualquier duda al respecto. Los resultados del estudio no sugieren que sea necesario que las pacientes interrumpan el tratamiento.

Referencias

1. **Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.** Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* July 17 2002;288:321-333.
2. **Loose-Mitchell DS, Stancel GM.** Estrogens and Progestins. In: Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw Hill 2001;10th Ed. p. 1597-1634.