

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN CÁNCER MAMARIO

Mesa de Controversias

Coordinador: **Dr. Jorge Novelli**

Panelistas: **Dres. María Ema Urthiague, Daniel Allemand**

Transcripción de la videograbación de los disertantes

Rev Arg Mastol 2003; 22(77):315-330

Dr. JORGE NOVELLI

Vamos a dar comienzo a la Mesa de Controversias: "Terapia hormonal de reemplazo y cáncer de mama". A pesar que en el programa figura "Terapia hormonal de reemplazo en cáncer de mama", nos pareció más prudente hablar de "...y cáncer de mama", por supuesto a partir de las conclusiones de los últimos trabajos (que han tomado estado público y ustedes conocen) a partir de la publicación en JAMA. Hace un año ya de los primeros resultados del trabajo del WHI y por supuesto que existe aparentemente un antes y un después de los primeros datos que empezamos a manejar.

Esta Mesa, que no es interactiva lamentablemente, va a estar compuesta por dos exposiciones de 20 minutos a cargo de quien va a hablar en favor de la terapia hormonal de reemplazo y quien va a hablar dando los datos que no avalarían el uso de la medicación en el tratamiento del climaterio.

A favor del sí, va a tomar la palabra la Dra. María Ema Urthiague, que es la Presidenta de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio, y que tiene 20 minutos para exponer. Luego la segunda exposición y después preguntas del público, que creemos que va a ser lo mejor de esta Mesa.

Dra. MARÍA EMA URTHIAGUE

Muchas gracias a todos los presentes y fundamentalmente al Comité Organizador, por esta oportunidad.

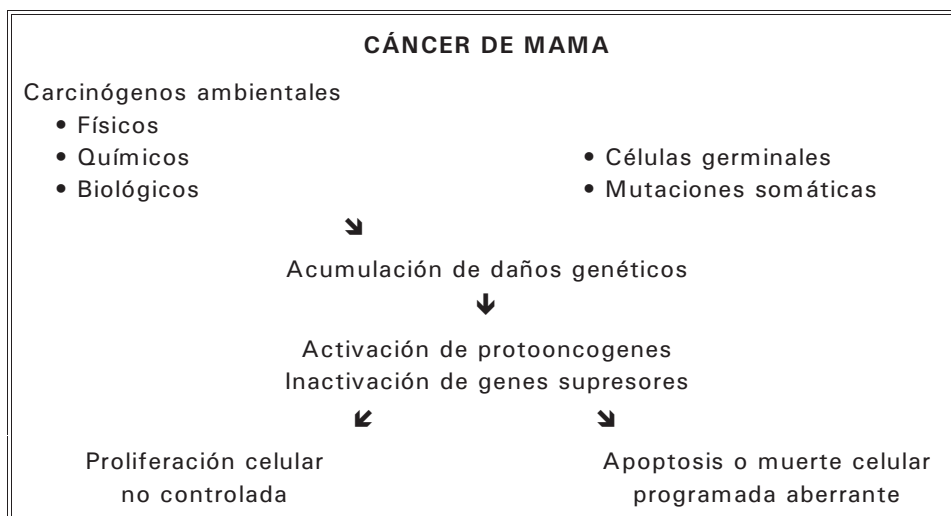
Todos ustedes conocen la importancia y jerarquía que tiene el cáncer de mama en la mujer. Los datos del Cuadro 1 son de conocimiento de toda la audiencia. Simplemente quiero hacer referencia que si bien esto está tomado de datos epidemiológicos de EE.UU., en la última Jornada de Consenso Latinoamericano, que tuvimos en Salta hace aproximadamente 10 días, Latinoamérica se consideró que, como zona de riesgo para cáncer de mama, era zona de riesgo intermedio, con excepción quizás de la Argentina, que se consideró que era más similar a la incidencia de cáncer de mama de EE.UU.

¿Qué nos pasa todavía? Obviamente no sabemos la causa; tenemos factores que sí conocemos para contribuir a la incidencia de cáncer de mama, pero fallamos todavía porque no tenemos exactamente el agente etiológico específico, cuánto hay de tiempo de iniciación y el mecanismo molecular que es responsable de la iniciación y la progresión de esta enfermedad.

La acción carcinogénica de los estrógenos la aceptamos; hace mucho tiempo que empeza-

CÁNCER DE MAMA	
Epidemiología	<ul style="list-style-type: none"> • La incidencia no ha variado durante la última década. • Cáncer más frecuente en las mujeres americanas. • Primera causa de muerte por cáncer en mujeres no fumadoras. • 182.800 casos (40.800 muertes) en el año 2000. • La mortalidad < 1,7%/año entre 1990 y 1995.

Cuadro 1



Cuadro 2

mos a hablar de este tema. Sabemos que puede radicar en una actividad hormonal mediada por receptores, con aumento de proliferación celular y acumulación de alteraciones genéticas; alteraciones metabólicas, mediadas por citocromo P-450; hablamos de un efecto genotóxico directo y un aumento del límite de mutación (que esto es muy importante), con una alteración del sistema de reparación del ADN.

En el Cuadro 2 se muestra el célebre esquema donde observamos carcinógenos ambientales, acumulación de daño genético, inactivación de protooncogenes, activación de genes supresores y lo que en este momento tenemos muy en cuenta, que es la apoptosis o muerte de la célula programada alterada.

Quiero detenerme dos segundos en la biosíntesis de estrógeno luego de la menopausia. Ustedes saben que se produce a nivel de los tejidos periféricos por acción de sistemas enzimáticos, la 17 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa, el sistema de las sulfatasas y el sistema de las aromatasas. Pero también en la mama hay producción por parte del tejido adiposo y de aquellos tumores malignos, de estrógenos. El complejo enzimático de la 17 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa es un complejo enzimático de varias isoformas que convierten el estradiol en estrona, con una acción oxidante, y la estrona en estradiol en su acción reductora. En los tejidos mamaros normales y de células de cáncer de mama hormono-independientes, la acción que predomina es la oxidante, mientras que en las células

de cáncer de mama hormono-dependiente va a predominar la acción reductora, que es la conversión de estradiol a estrona. El grado de sulfatación de la estrona depende de un balance entre dos enzimas, la estrona-sulfatasa y la estrógeno-sulfotransferasa. Además, tenemos que tener en cuenta las aromatasas que convierten la androstenediona en estrona.

Hoy estamos hablando de una controversia en sí y no de la terapia hormonal de reemplazo. Si tomamos en cuenta los progestágenos, ahí tendríamos otra controversia, porque realmente no sabemos si ayudamos o sin son factores de riesgo para el cáncer de mama; algunos ejemplos que tenemos. Algunos progestágenos como el nomegestrol, la medrogestona y la tibolona, actúan reduciendo la actividad reductora de la enzima 17β -hidroxiesteroide dehidrogenasa, sobre esta línea celular de cáncer de mama. La promegestona (fíjense que esto es un progestágeno que tenemos desde hace poco en nuestro país) no actúa sobre la acción reductora, pero aumentaría la acción oxidante de la 17β -hidroxiesteroide dehidrogenasa. Y sobre el grupo de líneas celulares, que es la famosa MCF-7, tanto la progesterona, el acetato de medroxiprogesterona, el levonorgestrel y la noretisterona (todos progestágenos que utilizamos en la terapia hormonal de reemplazo) aumentan ambas acciones; y hay progestágenos que tendrían acción antisulfatasa y acción sobre la sulfotransferasa, a veces dependiendo (porque esos son estudios *in vitro*) de la concentración que tengan. A bajas dosis pueden tener una acción y a dosis mayores la acción puede ser totalmente diferente.

Vamos a hacer un repaso de algunos ensayos que tomaron en cuenta 51 estudios epidemiológicos realizados en EE.UU. y Europa (fueron 21 países), donde (es una suma importante) es de 52.700 casos de cáncer de mama contra 108.411 controles. Acá encontraron que el aumento de riesgo por año de uso de terapia hormonal de reemplazo era de 2,3; similar al año

de retraso de la menopausia, que era 2,8. Pero en las mujeres actuales, usuarias de terapia hormonal de reemplazo o aquellas que habían recibido por más de 5 años, el riesgo relativo era de 1,35.

El exceso acumulado iniciando la terapia hormonal de reemplazo a los 50 años, era de 2 casos a los 5 años por 1.000 pacientes; de 6 casos a los 10 años; y si seguía la terapia hormonal de reemplazo (que ustedes saben que es bastante difícil, este último punto, de lograrlo) era de 12 casos por 1.000 pacientes. Por lo tanto, la incidencia acumulada entre los 50 y 70 años sin terapia hormonal de reemplazo, dijimos que era 45 casos cada 1.000 mujeres; pero si iniciamos la terapia hormonal de reemplazo a partir de los 50 años, por cada 5 años teníamos a los 70 años 2 casos más; por cada 10 años 6 casos, y si ponemos 15 años, tendríamos 12 casos más de cáncer de mama.

Estos aumentos de riesgo relativo desaparecen al suspender la terapia hormonal de reemplazo; ése es un punto importante a tener en cuenta. A los 5 años de suspendida el riesgo relativo es comparable al de las no usuarias.

El empleo de terapia hormonal de reemplazo (fíjense que estamos hablando del Grupo de Colaboración de Beral de 1997) por períodos cortos, menores de 5 años, para el control de los síntomas climatéricos, no se relaciona con ningún incremento en el riesgo de cáncer de mama. Mientras que el empleo a largo plazo, incrementa el riesgo en las usuarias actuales.

Les traje este otro estudio, que es un estudio observacional caso-control, hecho en centros de EE.UU., en distintos estados (Cuadro 3), donde analizaron la relación terapia hormonal de reemplazo con cáncer de mama, pero en esquema duración y uso reciente, entre julio de 1994 y abril de 1998, mujeres de 35 a 64 años. Estas últimas que están puestas acá son las posmeno-

REGÍMENES DE TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y RIESGOS DE CÁNCER DE MAMA
Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL y col. <i>Obstet Gynecol</i> 2002; 100(6):1148-58
National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study Atlanta, Detroit, Los Angeles, Philadelphia and Seattle
Diseño: Multicéntrico - Poblacional - Caso-control. Objetivo: Analizar la relación THR/cáncer de mama (esquema, duración y uso reciente). Casos: Cáncer de mama diagnosticado entre 01-07-94 y 30-04-98. Mujeres de 35 a 64 años. Casos: 1.924 (65,1% usaron THR). Controles: 2.029 (67,7% usaron THR).

Cuadro 3

páusicas. Es decir, casos control 1.924, de las cuales habían tomado en algún momento de su vida 65,1% terapia hormonal de reemplazo y 2.029 controles, de las que habían usado 67,7% en algún momento de su vida terapia hormonal de reemplazo.

Vamos a ir viendo distintos estudios, para terminar en el WHI, que desde el punto de vista de la valoración estadística, es el que mayor peso tiene.

Además, estos autores observaron el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas según el tipo y la duración de la terapia hormonal de reemplazo. Vemos las pacientes usuarias de terapia hormonal de reemplazo contra las no usuarias, y usuarias de ese esquema pero contra usuarias de otros. Terapia de estrógeno 0,84 mayor de 5 años y 0,82 en este grupo. Pero estrógeno y progesterona va aumentando de 1,00 en las que nunca las habían usado, hasta 1,27; quiere decir que el esquema estrógeno-progesterona es en última instancia el que estamos cuestionando.

El esquema secuencial y el esquema conti-

nuo, es otra de las cosas que nos estamos postulando en este momento. En el esquema secuencial estamos utilizando progestágeno, además del estrógeno, de 5 a 14 días (hubo algunos casos de 5 días); mientras que en el continuo, por lo menos recibían 25 días de terapia hormonal estrógeno-progestágeno combinada. En este último grupo es donde está el mayor aumento en el índice de riesgo relativo. Con el combinado continuo dado por más de 5 años, nos vamos a 1,35 contra las que nunca usaron; y relacionados con las nunca usuarias de este esquema, pero que habían usado algún otro, ya nos vamos a 1,45.

El estudio del millón de mujeres, es mucho, el número impacta. De todas maneras es un estudio observacional que se realizó dentro de un sistema sanitario muy distinto al nuestro; obviamente un sistema muy reglado, muy eficaz, pero que difiere de nuestro sistema de salud. Ojalá nosotros pudiésemos tener un plan trienal de *screening* mamario que sea para todas las pacientes; obviamente no lo tenemos (Cuadro 4).

Esto se realizó en Inglaterra en un período comprendido entre mayo de 1996 y marzo de

ESTUDIO MILLÓN DE MUJERES Million Women Study <i>Lancet</i> 2003; 362:419-27	
Metodología:	Estudio de cohorte.
Reclutamiento:	Plan trienal de <i>screening</i> mamario (Instituto Nacional de Salud).
Período:	05-96 a 03-01. Se incluyó un cuestionario en la carta de citación para control anual.
	75% de las mujeres invitadas al <i>screening</i> lo cumplieron. 71% de las que hicieron mamografía ingresaron al estudio.
Cuestionario:	Datos sobre características sociodemográficas y personales (historia menstrual y uso de THR). La información se cotejó con las HCl de médicos de cabecera.
Uso THR:	Alguna vez; uso actual; edad de inicio y fin de uso, duración de uso; producto usado más recientemente y duración de uso.
	<ul style="list-style-type: none"> • Estrógeno solo (EEC o estradiol), dosis y vía (oral, TD o implante). • E + P (con MPA, NETA, NGT o LNG) (secuencial o continuo). • Tibolona. • Otras preparaciones (P solo vía vaginal u otros tratamientos locales).

Cuadro 4

2001. Ellos lo que hacen es citar por carta a las mujeres cada 3 años para hacerles el *screening* mamario de rutina. A este grupo que entró en este trabajo se le ofreció un cuestionario cuando les tocaba realizarse la mamografía. En este sistema las pacientes aceptaron en una proporción bastante importante; fíjense que hubo un 75% de las mujeres invitadas al *screening* que lo cumplieron y eso es mucho decir, habla de una educación de la población muy importante. Mientras que de las que hicieron la mamografía entró al estudio el 71%. Había datos variados, características sociodemográficas y personales, historia menstrual y uso de terapia hormonal de reemplazo. No sabemos, porque no existe el dato en el trabajo, cómo la paciente pudo decir: "usé tal terapia o tal otra".

En algunos otros trabajos sabemos que han utilizado hasta las cajitas con el color y la marca del preparado, para que pudiera ser identificado. Sin embargo, en este caso no está aclarado en el

trabajo. De todas maneras no deja de ser un trabajo hecho con seriedad.

Uso de terapia hormonal de reemplazo: si la habían usado alguna vez; si la usaban en el momento actual; cuándo la iniciaron y la finalizaron; duración del uso; el producto usado más recientemente y duración del uso; dado que este estudio es el primero en el cual aparecen otros esquemas terapéuticos que no fueron los del estudio WHI. Había pacientes con estrógeno solo, equino conjugado o estradiol, en distintas dosis y días, oral, TD o implante. Llamando la atención que en el análisis que realizan los autores de este estudio, cuando se refieren al estradiol, hablan de etinilestradiol a una dosis de 1 mg; realmente no lo podemos entender (yo al menos no lo entiendo), si la Mesa puede después aclararlo, lo aclaramos, porque el etinilestradiol es el estrógeno que utilizamos en los anticonceptivos y lo utilizamos en dosis de 15 a 35 µg diarios, y en el trabajo están hablando de 1 mg. Estróge-

nos-progestágenos, utilizaron medroxiprogesterona, noretisterona (muy utilizado en Europa) y levonorgestel, en forma secuencial continua, y también utilizaron tibolona. Un 6% de las pacientes que ingresaron al estudio habían utilizado tibolona y además progestágenos por vía vaginal.

El objetivo era investigar los distintos esquemas de terapia hormonal de reemplazo con incidencia, y aparece mortalidad por cáncer de mama, (el *end point* es carcinoma invasivo de mama y la muerte por el mismo). El resultado fue en el seguimiento de un millón (fíjense el número de mujeres reclutadas), con edad promedio de reclutamiento de 55,9 años, un período de seguimiento para incidencia de cáncer de 2,6 años y 4,1 años para evaluar mortalidad. El tiempo promedio del diagnóstico (esto llama bastante la atención y creo que merece un detallado análisis), fue que el cáncer de mama se diagnosticó entre 1 y 2 años después del reclutamiento de las pacientes. Cabe preguntarnos acá, ¿cuál fue el motivo? El análisis del riesgo de cáncer de mama en relación al uso de terapia hormonal de reemplazo, estuvo restringido a las mujeres posmenopáusicas. Allí fue donde se analizó, y atención que esto es importante, porque estos fueron datos obtenidos desde un punto de vista epidemiológico, pero coincidía con los reportes de las historias clínicas de los médicos de cabecera.

En el resultado, el riesgo basal de cáncer de mama fue significativamente mayor en las mujeres usuarias de terapia hormonal de reemplazo *versus* las no usuarias; el riesgo relativo 1,43 dentro del grupo de usuarias; el riesgo relativo se incrementó dentro de las usuarias actuales, pero no dentro de las usuarias pasadas. Eso también es un detalle a tener en cuenta, a medida que uno deja la terapia hormonal de reemplazo, esto va desapareciendo. En las usuarias pasadas no difirió el riesgo relativo significativamente de las no usuarias. Dentro de las usuarias pasadas pero que habían dejado la terapia hormonal de

reemplazo desde hacía menos que 1 año, el riesgo fue ligeramente aumentado.

¿Dónde lo vemos entonces? Se vio aumentado significativamente en usuarias de estrógeno solo (riesgo relativo 1,3); estrógeno-progestágeno (riesgo relativo 2,0); tibolona (riesgo relativo 1,45). Sin embargo, la magnitud del incremento varía según el esquema utilizado, siendo mayor en las usuarias de estrógeno-progestágeno. Si bien las cifras del riesgo relativo son mayores que las del WHI, también hay coincidencia que con estrógeno-progestágeno *versus* estrógeno y *versus* placebo, fue mayor el número de casos de cáncer de mama.

La relación con el índice de masa corporal, menos de 15 y más de 15 de *body mass index* en las usuarias actuales, 1,97 más 1,46. Con estrógeno solo 1,53 en las delgadas; en las más obesas 1,17. Con estrógeno-progestágeno 2,31 y 1,78 (ésta es la cifra que realmente nos inquietó).

Según el tipo de terapia hormonal de reemplazo y su duración, consideramos las usuarias de estrógeno solo y las usuarias de estrógeno-progestágeno. El riesgo relativo aumentó en las dos, acá hubo 1,37 con estrógeno solo a 5 años, pero en 2,31 con estrógeno-progestágeno.

Consideramos la incidencia acumulada y el exceso invasivo de mama en 1.000 mujeres (cada 1.000 usuarias de terapia hormonal de reemplazo). Obviamente partimos de 0 (cero) en las nunca usuarias; a los 5 años 1,5; a los 10 años 5. Estrógeno-progestágeno 6 y 19 casos más de los esperados para el grupo etario.

Las características del WHI creo que todos las conocen. Ya sabemos que la rama con estrógeno continúa.

El riesgo para cáncer de mama es mayor que 1,26. Fueron 349 casos de cáncer de mama invasor y 84 carcinomas in situ. Ellos tomaron en

cuenta fundamentalmente el intervalo de confianza nominal y no el ajustado, pero el riesgo absoluto, que es lo que nos sirve a nosotros para explicarle a las mujeres su situación, es de 30 casos cada 10.000 mujeres por año *versus* 8 casos en el grupo placebo.

En mujeres no usuarias anteriores de terapia hormonal de reemplazo, el primero y segundo año menos riesgo (fíjense que esto es interesante); tercer año riesgo similar al grupo tratado; y el cuarto año mayor riesgo en el grupo tratado, con una tendencia a seguir aumentando. En mujeres usuarias previas, mayor riesgo a partir del tercer año. No hubo subgrupos importantes.

No se consideró el antecedente familiar en el análisis del WHI. Hubo un menor riesgo aparentemente, en las mujeres obesas con cáncer de mama, inducido por esta rama de estrógeno-progestágeno.

En la variación anual; el cuarto año fue lo que motivó la suspensión (este aumento del índice de riesgo relativo).

Éstas son las conclusiones que nos interesan a nosotros, porque ya hicimos un repaso rápido de los distintos estudios que tenemos, pero el WHI lo tenemos que tomar en cuenta porque es una evidencia tipo A. No son necesariamente aplicables a menores dosis de otras drogas, otros estrógenos y progestágenos, y otras vías de administración. El estudio no permite distinguir entre la acción del estrógeno y del progestágeno, eso es importante; tendría que haber tenido una rama de progestágeno solo. Obviamente, era imposible en absoluto.

¿Cuándo usamos terapia hormonal de reemplazo? Debe emplearse para el tratamiento de la sintomatología causada por déficit de estrógeno, que no son solamente los sofocos, ni las crisis de sudoración, ni la atrofia de los genitales; están también los estados depresivos. Todo esto que

afecta a la mujer alrededor de la menopausia, es decir, alrededor de los 50 años, es lo que induce a los que hacemos fundamentalmente la especialidad, a dar terapia de estrógeno y terapia de estrógeno-progesterona cuando la mujer es portadora del útero. En este caso el estado cardiovascular no lo vamos a nombrar. Tenemos el estado de prevención de la osteoporosis, que sale como conclusión final del WHI. Pero el tema fundamental y básico que nosotros queremos aclarar es que la población que se estudió en el WHI fue una población de mujeres que no tenían alteraciones sintomatológicas por carencia de estrógeno, porque eran mujeres más grandes. El grupo etario nuestro, que son las que vienen a la consulta, son las mujeres de alrededor de los 50 años. A esas mujeres, nosotros combinado continuo no damos por una razón muy simple. La indicación del combinado continuo lleva por lo menos 1 año de amenorrea; es decir, tienen que ser mujeres posmenopáusicas, sino el sangrado es bastante importante y no es tratamiento de elección, es decir, utilizamos los secuenciales. Esta combinación es estrógeno-progestágeno, dando por lo menos 12 días de progesterona, nunca el combinado continuo en este grupo etario. Sería en una etapa posterior, donde ahí habría que valorar la vía transdérmica y la baja dosis. En cuanto al tiempo, nosotros lo que hacemos es ver qué pasa con la paciente y evaluarla muy seguido. En EE.UU. tienen un seguimiento mucho más prolongado que nosotros. Nosotros vemos con más asiduidad a la paciente, la controlamos sí o sí con mamografía anual antes de entrarla al protocolo de tratamiento de una terapia hormonal de reemplazo y la duración va adaptada a cada paciente. No podemos decir 1 año, 2 años, 3 años, no; hasta la próxima consulta. En ese momento revemos clínicamente la paciente, conversamos con ella, se evalúa de acuerdo al estudio de imagen que haya que realizar y conforme a eso se decide o no la prosecución de la terapia hormonal de reemplazo. Es decir, siempre individualizada, a la menor dosis posible y por el tiempo que la mujer lo necesite,

que es individual para cada una de ellas. La medicina no es matemática, nos basamos en estos estudios, por supuesto, pero yo puse el WHI al final, porque considero que es el de máxima jerarquía, el de mayor peso estadístico que tenemos hasta ahora, pero de todas maneras no inhabilita el uso de la terapia hormonal de reemplazo, con las precauciones que les comenté. Muchas gracias.

Dr. JORGE NOVELLI

Gracias Dra. Urthiague. Han escuchado ustedes la posición por el sí, en determinadas circunstancias y fundamentalmente debo agradecer a la Dra. Urthiague que ha respetado el tiempo. Vamos a pedir al Dr. Daniel Allemand, que es Jefe de la Unidad de Ginecología del Hospital Fernández, es consultor en mastología en el Hospital Francés; y se va a referir a la postura del mastólogo que tiene cierta aprehensión a indicar terapia hormonal de reemplazo, en tanto y en cuanto parecería ser que induce o, por lo menos favorece la proliferación de cáncer de mama. Por favor Dr. Allemand.

Dr. DANIEL ALLEMAND

Desde ya gracias por la invitación para este relato. Quiero aclarar que en absoluto estoy en desacuerdo con el uso de la terapia hormonal de reemplazo en las pacientes sintomáticas y por breve plazo. Creo que éste es el tratamiento ideal y casi único para este tipo de pacientes.

En realidad la crítica fundamentalmente a la terapia hormonal de reemplazo, se ha referido a cuando la terapia hormonal de reemplazo se planteó como capaz de prevenir una serie de enfermedades. La relación de la terapia hormonal de reemplazo y el cáncer de mama, ya fue probada por muchos trabajos. El ensayo WHI no se suspende por la incidencia de cáncer de mama, sino se suspende porque en realidad no sirve para prevenir la enfermedades para las cuales

se había propuesto. Aclaro esto para entender mi relato.

Ya hace muchos años uno de los pioneros que vinculó al cáncer de mama y las hormonas, fue George Beatson, cirujano escocés, que trabajó en el Royal Glasgow Cancer Hospital. Otro pionero con respecto a la relación del cáncer de mama y el tratamiento hormonal, fue Lacassagne, quien fue Director del Instituto Curie de París, y él planteó que se debería prevenir la congestión de estrógeno en la mama. Hizo su primer publicación sobre la relación del estrógeno y el cáncer de mama en el American Journal of Cancer, allá por el año 1936.

Factores de riesgo para cáncer de mama hay muchísimos y por todos conocidos. Fíjense que el cáncer de mama es 180 veces más frecuente en la mujer que en el hombre. Esto habla de que hay una diferencia desde el punto de vista fenotípico. Todos los que hacemos la especialidad sabemos que el cáncer de mama en el hombre es una excepción, pero lo vemos. De los riesgos con respecto al cáncer de mama hay uno que es absolutamente no evitable, uno es ser mujer y en segundo lugar cumplir años (a pesar que algunas mujeres puedan cambiarse los años de la cédula); esto es inevitable. Hay riesgos evitables; estos riesgos evitables son los factores exógenos y los carcinógenos. Entre los factores exógenos, fíjense que allá por la década del 80, algunos llegaron a plantear (estos se llamaban los evangelistas del estrógeno) que el agua debía suplementarse con estrógeno. Fuimos inundados con esta información. Entre los factores agregados, sin duda que en los últimos años se ha sumado la terapia hormonal de reemplazo, cuando se consideró a la terapia hormonal de reemplazo como preventiva de enfermedades crónicas, esto es, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, etc.

¿De qué prueba disponemos? Hay una que es incontrastable. Los cánceres de mama progre-



Cuadro 5

san de acuerdo a este modelo biológico, bajo la estimulación de estrógeno (Cuadro 5). Es muy raro que estas células se dividan y crezcan sin el estímulo del estrógeno.

Fíjense sobre lo que hemos trabajado en los últimos 15 ó 20 años, para la prevención de la acción del estrógeno sobre las células tumorales. Los SERM, SERD, la ablación ovárica, ooforectomía, los agonistas de LH-RH, la quimioterapia (que aparentemente tiene su efecto, en realidad, produciendo amenorrea y por eso tienen el efecto sobre la proliferación celular). Es decir, nos hemos dedicado a investigar la acción de las hormonas estrogénicas sobre los cánceres de mama y paradójicamente damos una idea esquizofrénica de que la terapia hormonal de reemplazo puede ser usada sin cautela.

¿Qué hacemos para reducir la acción hormonal? Empleamos el tamoxifeno por un lado, con los agonistas y los inhibidores de la aromatasa en otro punto. Por supuesto que se han publicado infinidad de trabajos, de distintas categorías; algunas son simples observaciones que podrían ser consideradas anecdóticas, como la de Beatson o la de Lacassagne, pero hoy tenemos trabajos *randomizados*.

El Cuadro 6 muestra una de las primeras pu-

blicaciones, de la cual la Doctora ya hizo referencia. Éste es un metaanálisis sobre los trabajos disponibles en relación con el uso de terapia hormonal de reemplazo. Fíjense el incremento del riesgo de uso por año y el riesgo relativo luego de 15 años; esto llega al 1,61. En el Cuadro 7 se ven algunos de los trabajos que generaron los fundamentos para el desarrollo de los trabajos *randomizados*; estos eran trabajos observacionales. Alguno de ellos de mucha importancia, como son los estudios de cohorte. Los estudios de cohorte se han dejado de hacer porque son estudios costosísimos, pero tienen un alto valor estadístico. El trabajo de Colditz, el trabajo de Bergkvist, el trabajo de Magnusson, todos ellos hacían referencia al aumento del riesgo relativo de aparición de cáncer de mama.

Un resumen con respecto a estos trabajos dice que el riesgo más alto en mujeres delgadas, más alto en la combinación estrógeno-progesterona, el riesgo aumenta luego de una exposición mayor a los 5 años. El riesgo desaparece luego de la suspensión del tratamiento y los estudios tienen algunas diferencias metodológicas, lo que hace que haya discusiones parciales.

El estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial) es uno de los primeros que hizo referencia fundamentalmente al aumento de la densidad mamográfica. El aumento de la densidad mamográfica no es la causa ni la etiología del cáncer, pero sí puede demorar el diagnóstico.

El estudio HERS, habla también del aumento del cáncer de mama invasor y el riesgo de aumento de este número por el uso por largos períodos de la combinación de estrógeno más medroxiprogesterona.

Llegamos al ensayo más esperado, que es el ensayo WHI. El ensayo WHI, que es el que acaba de comentar la Doctora. No voy a hacer hincapié nuevamente en ello, pero sí me parece im-

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Análisis del Grupo Cooperativo sobre factores hormonales en el cáncer de mama
<p>Análisis de los datos disponibles de más del 90% de los trabajos publicados en todo el mundo.</p> <p>52.075 mujeres con cáncer de mama. 108.411 sin cáncer de mama. 51 estudios en 21 países.</p> <p>Las mujeres con uso actual o reciente muestran un incremento de riesgo. 2% de incremento del riesgo por año de uso. > 15 años: RR = 1,61 (1,25-2,05).</p>
<p>Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. <i>Lancet</i> 2001; 358:1389-99.</p>

Cuadro 6

<p>Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. Graham A. Colditz. Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, and The Harvard Center for Cancer Prevention, Boston, MA 02115.</p> <p style="text-align: right;"><i>J Natl Cancer Inst</i> 1998; 90(11):814-23.</p>
<p>Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C.</p> <p style="text-align: right;"><i>Cancer Causes Control</i> 1999; 10(4):253-60.</p>
<p>Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I.</p> <p style="text-align: right;"><i>Int J Cancer</i> 1999; 81(3):339-44.</p>

Cuadro 7

portante analizar uno de los factores que se utilizó para este estudio, que fue lo que se llama la expresión *global index*. Ellos dijeron: "señores este *global index*, ¿cuánto hay de beneficio y cuánto hay de contra por usar este tipo de producto?" Este *global index*, más allá del número de cáncer de mama, en realidad no cerró. Dijeron: "señores, si estamos dando tratamiento a mujeres sanas, en realidad estamos enfermando a mujeres sanas". Por supuesto, uno de los argu-

mentos que se usó fue que en realidad no eran mujeres sanas; seguramente, encontrar mujeres sanas en mayores de 60 años es una cosa rara, no es frecuente, lo más probable que algún tipo de patología tengan.

De acuerdo con los resultados del WHI, se recomendó la suspensión de la rama que combinaba estrógeno y gestágeno. El Cuadro 8 es solamente para resumir: mujeres con ataque car-

RIESGO ABSOLUTO Cuántas mujeres fueron afectadas por la combinación E + P
<p>Solamente 2,5% de las mujeres que recibieron E + P tuvieron algún evento que podría estar en relación con el tratamiento.</p> <p>Por lo tanto, cada 10.000 mujeres tratadas por año deberíamos esperar los siguientes eventos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 mujeres más con ataques cardíacos. <p>En otras palabras, 37 mujeres que toman E + P podrían tener un ataque cardíaco contra 30 de las que toman placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 mujeres más con accidentes vasculares. • 8 mujeres con cáncer de mama. • 18 más con eventos tromboembólicos.

Cuadro 8

díaco, mujeres con accidente vascular, mujeres con cáncer de mama y 18 mujeres o más con eventos tromboembólicos; esto llama la atención, insisto. Pero lo que llama la atención es el índice global, no es cada evento por separado. Lo que le estábamos ofreciendo a las pacientes era mayor riesgo que beneficio.

Algunas consideraciones sobre los estrógenos y la prevención de enfermedades; digo esto para no insistir con el tema del cáncer de mama, que para mí es una cuestión cerrada. Prevención de qué; hay un análisis con respecto a las enfermedades coronarias, la conclusión de esta publicación que es sobre resultados posteriores del WHI publicado hace muy poco, el 7 de agosto de este año, en el New England Journal of Medicine con respecto a la memoria. Porque antes los estrógenos favorecían la memoria, era la panacea, favorecían la actividad cardíaca, evitaban el Alzheimer, etc. Otro trabajo fue publicado recientemente, en mayo de este año, en la revista JAMA, aparentemente la combinación de estrógeno y progesterona, no mejora la memoria de las pacientes. El tema de la función cognitiva, lo mismo. En el riesgo de ataques o de accidentes vasculares, lo mismo. La calidad de vida, que este es un punto clave (éste tal vez sea el punto más importante a analizar); aparentemente este tratamiento mejoraba la calidad de vida de las pacientes. Una publicación, que es de meses, ha

demostrado que no mejora la calidad de vida de las pacientes con esta indicación de este tratamiento.

Con respecto a los cánceres de mama que se diagnosticaron luego del ensayo WHI, no solamente estimulan el crecimiento sino que dificultan el diagnóstico de la enfermedad. Como dice la Dra. Monica Morrow: "es un arma de un solo filo, dificulta el diagnóstico, aumenta el tamaño de las lesiones y generalmente nos hace diagnosticarlas más tardíamente".

Debemos evitar el uso de un factor agregado en la proliferación y crecimiento del cáncer de mama; por lo menos no en mujeres asintomáticas, como lo aclaré al principio.

Entre las mujeres que tomaron hormonas, el 25% de ellas se extendían con los cánceres más allá de la mama y el compromiso axilar fue 16% más alto que entre las que no la recibieron.

Con respecto a si los regímenes de hormonoterapia influyen o no en la calidad de los cánceres diagnosticados; hay en general una tendencia a tratar de explicar esto, tratando de argumentar que tal vez cambiando la vía de administración o las dosis, esto no sea así. Con los resultados que hoy disponemos, todos los preparados

se comportan igual. La nueva mala noticia es el estudio Million, con todo el sesgo que pueda tener su investigación, es muy difícil tener un estudio de cohorte con más de un millón de pacientes; desde el punto de vista económico es prácticamente inviable, no se puede hacer; solamente lo pueden realizar instituciones de países muy ricos como es en este caso Inglaterra.

Según el perfil, todos los elementos que se han estudiado están del lado del aumento del riesgo, estamos hablando de las que no han usado y las que han usado cualquier tipo de combinación hormonal.

El perfil de riesgo-beneficio obtenido en este estudio no es consistente con los requerimientos para una intervención y la prevención primaria de una enfermedad crónica y no deben ser empleados. Ésta es la cuestión, no es la incidencia de cáncer de mama. En realidad, lo que estamos criticando es que no sirve como medicina preventiva de ninguna enfermedad.

Éste es tal vez el tema de fondo. Cuando uno habla en términos de cáncer de mama, la cuestión es que no importa el valor único de incidencia de cáncer en una determinada usuaria, importa el factor de multiplicación cuando esto se lleva a números grandes (y pensamos en la cantidad de pacientes que reciben tratamiento hormonal de reemplazo en los EE.UU. y en los países desarrollados) este número es tan alto que lleva a que sea un serio problema de salud pública y no una cuestión de salud individual de una paciente; es un tema de salud pública.

En términos económicos, en las últimas dos décadas el uso de la terapia hormonal de reemplazo con criterio de prevención de enfermedades secundarias ha llevado al costo de más de cien mil millones de dólares. Y esto es para que reflexionemos; cuando los ensayos clínicos *randomizados* obtienen resultados contradictorios con los estudios previos, suele ser muy difícil

aceptarlos. Hay una tendencia a dar explicaciones en relación con la falta de beneficios o daños potenciales. Estos son casi siempre minimizados con argumentos muchas veces equivocados. Hemos escuchado la crítica al ensayo WHI, y la crítica del ensayo WHI dice: "no han sido analizados bien los casos; no han sido incorporadas bien las pacientes". En realidad surge la crítica porque aparentemente los datos no son los que esperaban los investigadores que diseñaron este estudio. Entonces, ¡cuidado!, esto nos debe hacer reflexionar. En relación con la terapia hormonal de reemplazo se han empleado argumentos que tienen que ver con la tolerancia, dosis, vía de administración; en realidad, lo que nos lleva a preguntar si realmente hay diferencias entre los distintos preparados o la acción hormonal del estrógeno y del progestágeno es similar, se administre por donde se administre, y lo usemos o no lo de acuerdo a la vía. Sí probablemente no tenga influencia cuando es durante muy poco tiempo y una baja dosis.

La última mala noticia, se publicó la semana pasada. Es un trabajo sobre masa corporal y estrógeno. Durante muchos años (los que ya somos viejos) habíamos escuchado hablar de la ventana del estrógeno y la exposición a los estrógenos. Esto, en parte, retoma esta información, donde los estrógenos circulantes evidentemente tiene influencia en el desarrollo del cáncer de mama. Esto debemos nuevamente rescatarlo, recuperarlo y acordarnos. Esto ha sido publicado también hace muy pocos días (hace 7 u 8 días); donde importa fundamentalmente el estradiol biodisponible.

Para reflexionar. Para cada pregunta compleja puede haber una respuesta simple y esta respuesta simple, en general, suele ser errónea; así que hay que tener cuidado. Esto lo dijo un personaje y señaló: "que un error no se convierte en verdad por el hecho de que todo el mundo crea en él, puede seguir siendo un error". Creo que con esto terminé, muchas gracias.

Dr. JORGE NOVELLI

Gracias Dr. Allemand; gracias por respetar el tiempo. Gracias a la Dra. Laura Fuentes que nos acompaña en la secretaría. Creo que lo más sustancioso de esta Mesa puede ser la pregunta, los aportes de ustedes que los han escuchado.

DEBATE

Dr. Cruz: Habla bien el Dr. Allemand. En un momento dijo que hubo pacientes que desarrollaron el carcinoma de mama más extenso y con compromiso axilar de 16% cuando estaban con tratamiento con estrógeno. Yo tenía entendido que aquellas pacientes que tenían reemplazo hormonal o que estaban en tratamiento con estrógeno, en general, ese cáncer que desarrollaban era de mejor pronóstico porque habitualmente era hormonodependiente y después tenía un mejor pronóstico a largo plazo.

Dr. Allemand: El tema es así. En ese trabajo que publicó Shebolsky, él hizo referencia al análisis puntual de cada uno de los carcinomas que se desarrollaron luego de la terapia hormonal de reemplazo. Ellos encontraron que estos carcinomas no solamente era más dificultoso diagnosticarlos por el tema de la densidad radiológica mamaria, sino que había un gran número de carcinomas lobulillares que no tienen traducción radiológica, lo que hace que se explique que tengan mayor compromiso axilar por la demora del diagnóstico. En realidad, entonces, Monica Morrow editorializándolo a Shebolsky dice: "es un arma de un solo filo, es decir, casi perfecta; dado que no solamente demora el diagnóstico y si demora el diagnóstico, le permite ser más avanzado". Este dato de que antes eran mejores y menos agresivos, es un dato anecdótico.

Dr. Núñez De Pierro: Quiero hacer un comentario adicional sobre lo que se acaba de formular. Los mastólogos sabemos que no existe el buen cáncer, no existe el mejor cáncer; por lo

tanto, aunque incluso uno asumiera que aquel carcinoma que se desarrolla luego de determinada intervención médica es de mejor pronóstico relativo que el que ocurre independientemente de ese factor, no hay ningún cáncer bueno. Y si estamos hablando de calidad de vida, calculen el impacto que genera para una paciente que uno le diga: "no importa señora, usted ahora se ha transformado en una portadora de cáncer, pero de un cáncer que a uno le gustaría tener", no es viable. No era viable con anterioridad a la revisión de Monica Morrow, ese argumento.

Pregunta de asistente: Se dijo que las pacientes más sensibles a la terapia hormonal de reemplazo, con respecto a la mama, serían las delgadas. Me resultó algo paradójico en la charla del Dr. Allemand que la obesas posmenopáusicas tienen mayor riesgo de cáncer de mama. No sé si la Doctora o el Doctor me pueden explicar esta aparente paradoja o contradicción.

Dra. Urthiague: Una cosa es la paciente obesa por sí, donde hay mayor conversión de estrógeno en los tejidos periféricos; esa no necesita terapia hormonal de reemplazo para que aumente su estrógeno. Otra cosa es lo que se encontró en el WHI, donde se halló sí que en pacientes con índice de masa corporal bajo, menos de 25, había mayor riesgo de cáncer de mama; pero esas eran pacientes con terapia hormonal de reemplazo per se, donde el hecho de la obesidad (que es un factor importante) puede diluir el efecto de la terapia hormonal de reemplazo.

Dr. Allemand: Quería aclarar que ese trabajo que yo cité (que es un trabajo publicado la semana pasada), no se refiere a terapia hormonal de reemplazo. En realidad yo rescato ese trabajo con respecto a la ventana de estrógeno, que durante muchos años hemos aprendido como una de las causas del cáncer de mama, que después fue discutido. En realidad, esas pacientes tienen aparentemente una mayor exposición a estrógenos biodisponibles cuando son obesas, pero co-

regida su obesidad, siguen estando expuestas. Quiere decir que lo que importa finalmente, es el nivel de estrógeno biodisponible.

Dr. Lorusso: Lo que hablaron de obesidad, la diferencia, también se vio el de Valeria Beral en la década del 90, que tenían menos riesgo por el mismo riesgo que implica la obesidad.

Dr. Allemand: Va más allá del tratamiento hormonal de reemplazo.

Dra. Urthiague: Si analizamos el WHI y el trabajo de Colditz, si los ponemos uno al lado del otro, prácticamente los resultados no fueron sorprendidos; es decir, no nos han sorprendido los resultados del estudio WHI. Una cosa que les quería dejar en claro es que el WHI tuvo un diseño especial, que fue para prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. Obviamente, un estudio de prevención primaria para un evento cardiovascular, debe hacerse en mujeres que están cercanas a la edad de tener el evento. El evento cardiovascular excepcionalmente ocurre a los 50 años, ocurre a los 65 años. Si se quería haber hecho un estudio de prevención, en realidad, con terapia hormonal de reemplazo, tenía que haber empezado con el estrógeno en el momento que el ovario deja de funcionar, 50 años. Es decir, que hubiese llevado mínimo 15 años de realización del estudio para ver si había algún efecto, lo cual es absolutamente imposible. Además, es imposible que una mujer de esa edad (que tiene una media de 63 años) tenga un endotelio que sea lo suficientemente sano, como para que uno pueda prevenir algo; alguna lesión tiene, o es hipertensa o es dislipidémica, son todas lesiones que hacen que la función endotelial esté deteriorada. Por lo tanto, la prevención cardiovascular, en ese grupo de pacientes, no tiene sentido. No lo podemos saber si hubiésemos empezado antes; y es muy difícil de realizar porque son estudios demasiados costosos. De tal manera que se puede inferir algo, pero no se pueden sacar conclusiones.

Dr. Allemand: Tomando lo que acaba de decir la Dra. Urthiague, desde ya que es casi imposible encontrar mujeres sanas a los 60 años, alguna patología tienen. Yo creo que esto no le quita mérito al ensayo WHI. En realidad, también hace 15 ó 20 años cuando se empezó a hablar de terapia hormonal de reemplazo, se suponía que este tratamiento hormonal iba a prevenir la aparición de muchas enfermedades, y ésta se iba a poder dar por largo tiempo; inclusive se habló de 15 ó 20 años de tratamiento hormonal. Creo que en realidad el ensayo WHI lo que limita es esto y dice: "señores, no previene, tengan cuidado"; y en absoluto dejó de lado el uso en las pacientes con síntomas más que incómodos y molestos, por muy corto plazo. Esto no está en discusión, por lo menos para mí.

Dr. Sarría: No me gustaría irme de acá con la impresión de que todos estos datos médicos que hemos estado realizando, y que muchos de los aquí presentes realizan, están equivocados o pueden entrar en el pantanosos terreno de la mala praxis. Yo quiero solamente hacer un comentario. Los estudios epidemiológicos caso-control, observacionales, *randomizados*, prospectivos, tienen categorías, y yo le doy a esa categoría un puntaje. Mi medicina basada en la evidencia está avalada por ese puntaje. Entonces, yo creo que si en estos trabajos que hemos analizado, donde hay más de una biblioteca, pienso que nadie es dueño de la verdad. Tienen fallas como las que han señalado, como lo que acaba de decir la Doctora, sobre todo en el WHI. Yo tengo derecho a pensar que el diseño del estudio a los efectos de la acción del estrógeno sobre el cáncer de mama, realmente no tiene peso; sí tiene peso el diseño que fue hecho para demostrar que no prevenía las enfermedades coronarias; un punto.

El otro punto, que tampoco me quiero ir sin que lo dejemos claro, es la ventana de Brighton, que es el concepto de la amplitud de la misma, tiene una larga historia; yo siempre adherí a esa

ventana. Lo que yo quiero dejar sentado acá, que no es lo mismo en lo que a la ventana se refiere, el efecto del estrógeno endógeno del exógeno. Hay una serie de Patway que a nosotros se nos escapa. No conozco ningún trabajo en la literatura que haya demostrado esa equivalencia entre esta multiplicidad de productos bioquímicos con lo que pasa en la propia naturaleza. Felicito a los dos disertantes la claridad de conceptos. No me siento totalmente satisfecho al momento actual, e incluso con el aval que da la literatura. No me impresiona el millón de casos, al contrario, me decepciona. Habitualmente estudios epidemiológicos de este tipo tienen fallas terribles, donde el teléfono manejado por una secretaria está sentando pautas para una cantidad de cosas. Orientan, e incluso algo que es muy importante, permiten el progreso de la ciencia, porque realmente la crítica y la destrucción de los paradigmas, es lo que hace que la ciencia progrese.

Dr. Lorusso: Yo quería formular dos consideraciones. La Dra. Urthiague dice que el WHI no aportó nada; aportó muchísimo. Si bien no modificó el riesgo, los estudios anteriores eran estudios de metaanálisis. Siempre estuvimos diciendo, esperamos los análisis del WHI; durante cinco años yo ponía diapositivas "esperamos el WHI". Aparece el WHI, y si bien puede tener alguna caracterización para hacer muchísimas consideraciones, por ejemplo digo una a favor y una en contra. Una a favor es lo de la calidad de vida, que señaló el Dr. Allemand. La calidad de vida no tiene que ser cuestionada, porque justamente estas mujeres no tenían síntomas de carencia de estrógenos, por lo tanto, la calidad de vida ahí no se tiene en cuenta. En cuanto a que la población no era para ser considerada, diría que es valiosísima porque fueron 16.000 mujeres (8.000 y 8.000) y había un 33% que tenían entre 50 y 59 años; es decir, que eran mujeres relativamente jóvenes en eso que era de 50 a 79 años. Me adhiero al que defendió y al que no lo defendió, tuvieron argumentos muy buenos.

Dra. Urthiague: Una contestación para lo que dijo el Dr. Lorusso. Cuando me referí a que no aportó nada, no le quito valor como estudio, sino que eran los mismos datos que veníamos manejando a través de otros estudios; eso tiene de importante. Obviamente que críticas uno le hace, porque no olvidemos que es un estudio que rompió el doble ciego, al poco tiempo, por la cantidad de sangrados que hubo. De manera que dejó de ser, según los que hicieron el consenso nuestro, una evidencia tipo A para disminuir un poco su peso de significación; sin embargo, uno lo respeta. No olvidemos que además la rama de estrógeno sigue. Veremos qué es lo que pasa en el futuro.

Dr. Gori: Los estudios nos demostraron que la terapia hormonal de reemplazo aumenta el riesgo relativo de cáncer de mama. Eso es indudable. Tampoco significa con ello, y estoy de acuerdo con el Dr. Núñez De Pierro, que desaparezca la terapia hormonal de reemplazo bajo ningún punto de vista. Pero tiene que ir disminuyendo esa terapia para prevenir enfermedad, porque esa terapia produce enfermedad. Entonces, son dos conceptos distintos. Una paciente que tiene una sintomatología importante, debe ser sometida cuidadosamente a un examen médico y su terapia hormonal de reemplazo. Pero aquella que carece totalmente de sintomatología, no le puedo dar una medicación para prevenir algo y aumentar el riesgo de otra enfermedad, que casualmente se llama cáncer de mama.

Dr. Verdier: Quería hacer una consideración. Muchas veces se cuestiona este estudio del WHI sobre la incorporación de esta población. Es así, la población incorporada no tiene ningún sesgo, ninguna dificultad, ninguna observación en la metodología, porque fue una población incorporada para ver los eventos cardiovasculares. Es claro que los eventos cardiovasculares en la mujer aparecen 10 años más tarde que en el hombre. Por lo tanto, este estudio ha hecho una tamización creo que de 300.000 mujeres y han

seleccionado 18.000 mujeres sanas y las han encontrado sanas. Por lo tanto, como decía la Dra. Urthiague, tampoco el tratamiento de reemplazo hormonal se puede comenzar a los 30 años; es decir, es correcto esto. También es evidente que la observación de los eventos demuestra el fracaso del tratamiento hormonal de reemplazo en la prevención de las enfermedades cardiovascu-

lares. Creo que es lo correcto.

Dr. Novelli: Aparentemente no es una terapéutica en extinción, pero debería ser una terapéutica de selección para la paciente que realmente lo necesita. Seguramente el año próximo nos encontraremos y seguiremos discutiendo el tema. Gracias a los participantes y a ustedes.