



Cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal de remplazo estratificadas con la clasificación de Mainero

Jeniffer Fragoso Dávila,* Fernando Mainero Ratchelous**

Nivel de evidencia: II-2

RESUMEN

Antecedentes: la incidencia de cáncer de mama vinculada con la terapia hormonal de remplazo se ha evaluado en muchos estudios que han encontrado incremento, mismo que ha resultado difícil de demostrar de manera convincente debido a que cada mujer tiene un perfil de riesgo diferente influido por la carga genética, menarquia temprana, paridad inicial tardía, nuliparidad, menopausia tardía, tratamientos con estrógenos, patrón mastográfico o enfermedad mamaria previa.

Objetivo: identificar si existe aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con clasificación de Mainero de riesgo bajo a intermedio que reciben terapia hormonal de remplazo.

Pacientes y método: se evaluaron 316 mujeres, mediante un estudio de cohorte prospectivo y cerrado, que obtuvieran calificaciones de Mainero de 0, 1 o 2. Se incluyeron 74 pacientes con calificación 0, 193 con calificación 1 y 24 con calificación 2, y se excluyeron 25. Las pacientes evaluadas recibieron terapia hormonal de remplazo combinada.

Resultados: no se identificaron pacientes con cáncer de mama relacionado con la terapia hormonal de remplazo.

Conclusión: la calificación de Mainero es una opción sencilla para evaluar y decidir lo conveniente en cuanto a indicación de terapia hormonal de remplazo con base en el riesgo oncológico.

Palabras clave: terapia de remplazo hormonal, cáncer de mama, clasificación de Mainero.

ABSTRACT

Background: Breast cancer incidence associated with hormonal replacement therapy have been evaluated in many studies, which have found a hard to proof increment due to several particular patient factors.

Aims: Many studies have been assessed the incidence of breast cancer in relation to the use of replacement therapy, however it is difficult to prove absolutely, every women has a different risk, influenced by genetic factors, nuliparity, late parity, menarche, menopause, use of estrogens, mastographic density and previous mammary disease.

Objective: To identify if there is an increase in the number of cases of breast cancer in postmenopausal women with replacement therapy, with low and medium level in Mainero's classification.

Material and methods: Cohort study prospective, and closed in 316 women with a 0, 1 or 2 result according to the Mainero's classification. 25 were excluded, 74 with a score of 0, 193 score of 1 and 24 score of 2, we followed all the women for 60 to 90 months with replacement therapy.

Results: We did not find patients with breast cancer and replacement therapy.

Conclusion: Mainero's classification is an easy option to evaluate and decide replacement therapy taking the oncology risk.

Key words: Replacement therapy, breast cancer, Mainero's classification.

RÉSUMÉ

Antécédents: l'incidence du cancer du sein liée avec la thérapie hormonale de remplacement a été évaluée dans beaucoup d'études qui ont trouvé de l'incrément, le même qui a résulté difficile de démontrer de manière convaincante du fait que chaque femme a un profil de risque différent influencé par l'information génétique, ménarche précoce, première grossesse tardive, nulliparité, ménopause tardive, traitements avec oestrogènes, patron mammographique ou maladie du sein préalable.

Objectif: identifier s'il existe augmentation de risque du cancer du sein chez des femmes ménopausiques avec classement de Mainero de risque faible à intermédiaire qui reçoivent thérapie hormonale de remplacement.

Patients et méthode: on a évalué 316 femmes, à l'aide d'une étude de cohorte prospective et fermée, qui obtiendraient des scores de Mainero de 0, 1 ou 2. On a inclus 74 patientes avec score 0, 193 avec score 1 et 24 avec score 2, et l'on a exclu 25. Les patientes évaluées ont reçu thérapie hormonale de remplacement combinée.

Résultats: on n'a pas identifié des patientes avec cancer du sein lié avec la thérapie hormonale de remplacement.

Conclusion: le score de Mainero est une option simple pour évaluer et décider ce qui convient quant à l'indication de thérapie hormonale de remplacement avec base sur le risque oncolgique.

Mots-clés: thérapie hormonale de remplacement, cancer du sein, classement de Mainero.

RESUMO

Antecedentes: a incidência de câncer de mama vinculada com a terapia hormonal de substituição foi já avaliada em muitos estudos que encontraram aumento, mesmo que resulta difícil de demonstrar de maneira convincente devido a que cada mulher tem um perfil de risco diferente influído pela carga genética, menarquia antecipada, paridade inicial tardia, nuliparidade, menopausa tardia, tratamentos com estrogênios, padrão mastográfico ou doença mamária prévia.

Objetivo: identificar se existe aumento de risco de câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas com classificação de Mainero de risco baixo a intermédio que recebem terapia hormonal de substituição.

Pacientes e métodos: Avaliaram-se 316 mulheres mediante um estudo de coorte prospectivo e fechado que obtiveram notas de Mainero de 0, 1 ou 2. Incluíram-se 74 pacientes com nota 0, 193 com nota 1 e 24 com nota 2, e se excluíram 25. As pacientes avaliadas receberam terapia hormonal de substituição combinada.

Resultados: não se identificaram pacientes com câncer de mama relacionado com a terapia hormonal de substituição.

Conclusão: a classificação de Mainero é uma opção simples para avaliar e decidir o conveniente no que se refere à indicação de terapia hormonal de substituição baseando-se no risco oncológico.

Palavras chave: terapia de substituição hormonal, câncer de mama, classificação de Mainero.

Debido a los cambios demográficos y epidemiológicos, a la mayor esperanza de vida y, por tanto, al mayor número de mujeres que pasarán la tercera parte de su vida en la etapa posreproductiva o posmenopáusica es importante poner mayor atención en la prevención de padecimientos que se originan en esta edad de la vida.

En México, en el año 2004, la esperanza de vida para las mujeres fue de 78.7 años. Con base en las cifras del Consejo Nacional de Población, en ese año 19.9% de la población de mujeres tenía más de 45 años. Para el año 2025 se espera un incremento de este grupo de población de 27.8%, lo que implica que habrá 2'936,840 más.¹

La prescripción de la terapia hormonal de remplazo es una práctica común en la consulta diaria de los médicos, en virtud del mayor número de mujeres en etapa del climaterio con diferentes necesidades y expectativas. Esta transición demográfica obliga al médico a tener conocimientos actualizados basados en demostraciones científicas que desechen y hagan fren-

te a las propuestas terapéuticas sin el debido sustento. La amplia variedad de productos farmacéuticos para prevenir o tratar lo relacionado con el climaterio hace indispensable que el facultativo los analice y estudie sus características antes de prescribirlos.

El climaterio, que se inicia alrededor de los 40 años de edad, se define como el proceso de envejecimiento durante el cual la mujer pasa de la etapa reproductiva a la no reproductiva (premenopausia, menopausia y posmenopausia).^{1,2} Algunos autores señalan su terminación a los 65 años y otros hasta el final de la vida, lo que implica considerar a las enfermedades crónico degenerativas en este grupo de edad.

La menopausia es el cese definitivo de las menstruaciones y se le considera luego de transcurridos 12 meses consecutivos de amenorrea.^{1,2}

La terapia hormonal de remplazo consiste en la restitución de las hormonas disminuidas en su concentración que incluye a los estrógenos solos y a los acompañados de alguna progestina o sólo un progestágeno para restablecer el equilibrio perdido durante la pre y posmenopausia.^{1,2}

El síndrome climatérico lo constituyen los signos y síntomas que se manifiestan durante la pre y posmenopausia.^{1,3}

La incidencia de cáncer de mama se incrementa rápidamente durante los años de premenopausia y disminuye al llegar a la menopausia, cuando las concentraciones de hormonas endógenas decrecen y, posteriormente, hay aumento continuo.

La mayor parte de los carcinomas mamarios surge en el ducto lobulillar, donde los efectos hormonales son importantes. La proliferación del tejido mamario tiene gran variabilidad individual; algunos estudios

* Médico adscrito al servicio de oncología mamaria.

** Jefe del servicio de oncología mamaria.
Unidad Médica de Alta Especialidad Luis Castelazo Ayala,
Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dra. Jeniffer Fragoso Dávila. Balboa núm. 702-401, colonia Portales, 03300, México, DF.

E-mail: jennyfragoso@yahoo.com

Recibido: febrero, 2007. Aceptado: julio, 2007

Este artículo debe citarse como: Fragoso DJ, Mainero RF. Cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal de remplazo estratificadas con la clasificación de Mainero. Ginecol Obstet Mex 2007;75(8):439-70

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

sugieren que la mayor parte de la actividad proliferativa se origina durante la fase lútea del ciclo.⁴

La cantidad de receptores estrogénicos en el tejido mamario maligno es mayor que en el tejido mamario normal, este incremento se observa también en displasias y adenomas. Al parecer, la gran cantidad de receptores estrogénicos en el tejido mamario benigno de mujeres posmenopáusicas se debe a la ausencia de progesterona circulante para regular a los receptores estrogénicos.³ Sin embargo, en el tejido tumoral mamario de mujeres premenopáusicas, el tejido con receptores estrogénicos permanece estable durante todo el ciclo menstrual, a pesar de las fluctuaciones de hormonas.⁴

Se demostró que la existencia de receptores estrogénicos y de receptor progestacional en los cánceres de mama es importante para predecir la respuesta al tratamiento endocrino, por influir en la actividad mitótica.³

Varios estudios sugieren los efectos estimuladores de los progestáneos sobre el crecimiento. Durante el ciclo menstrual, la actividad mitótica de las células mamarias es más alta en la fase lútea que en la folicular, lo que sugiere que los estrógenos y la progesterona combinados pueden aumentar el riesgo de cáncer. Algunos autores sugieren que el aumento de la mitosis en la fase lútea puede reflejar un incremento de las concentraciones de estrógenos en la fase folicular previa, así como actividad mitótica algo superior que se produce al inicio de la fase lútea.⁴

Sin embargo, a pesar de las demostraciones de la relación entre cáncer de mama y estrógenos, los estudios que han demostrado directamente esta asociación han sido poco consistentes en la corroboración con concentraciones de estrógenos sanguíneos, urinarios o ambos.

La experiencia acumulada con la terapia hormonal de remplazo combinada con estrógenos y progesterona demuestra mejoría en la calidad de vida y en la función de diversos aparatos o sistemas, o retraso en la aparición de enfermedades sintomáticas y óseas; sin embargo, esta terapia está rodeada de muchos mitos y realidades que han dificultado la evaluación del riesgo.

Por lo que se refiere al cáncer de mama, se han evaluado muchos estudios con tendencia a aceptar el incremento en la frecuencia de cáncer de mama

relacionado con la terapia de remplazo hormonal. Tal tendencia ha sido difícil de probar debido a que cada mujer tiene un perfil de riesgo diferente originado por su carga genética, nuliparidad, paridad inicial tardía, menarquia temprana, menopausia tardía, tratamiento previo con estrógenos, patrón mastográfico o enfermedad mamaria previa.

El *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* reunió alrededor de 90% de las demostraciones epidemiológicas relacionadas con el riesgo de cáncer de mama y terapia hormonal de remplazo. De 52,705 mujeres con cáncer de mama y 108,411 sin éste incluidas en 51 estudios efectuados en 21 países, 33% de 53,865 mujeres posmenopáusicas recibió terapia hormonal de remplazo y 34% durante cinco años o más. Para las usuarias de terapia hormonal de remplazo, que suspendieron el tratamiento de 1 a 4 años previos, el riesgo relativo de cáncer de mama fue de 1.023 (95% CI 1.011 - 1.036) para cada año de uso. El riesgo relativo fue de 1.35 (1.21 - 1.49) para las mujeres que recibieron terapia hormonal de remplazo durante cinco años o más, para quienes nunca recibieron este tratamiento el riesgo relativo fue de 1.028 (95% CI 1.021 - 1.034) por cada año de posmenopausia. El incremento del riesgo relativo de cáncer de mama fue mayor para las mujeres con índice de masa corporal bajo, en comparación con las de índice alto.⁵

En Estados Unidos, Canadá y Europa la incidencia de cáncer de mama en mujeres de entre 50 y 70 años de edad usuarias de terapia hormonal de remplazo es de 45 por cada 1,000 mujeres.⁵

Con la excepción de las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, todos los riesgos establecidos como factores de riesgo para cáncer de mama tienen un componente hormonal, incluidos los factores reproductivos, antropométricos y el consumo de alcohol. La relación entre la terapia hormonal de remplazo y el cáncer de mama se ha considerado de interés por epidemiólogos, médicos y la población general. Del año 1996 al 2001, 53% de las mujeres posmenopáusicas del Reino Unido recibieron alguna vez terapia hormonal y a partir de 1996 más del 50% de las mujeres entre 45 y 50 años que viven en Ginebra, Suiza, han sido tratadas con terapia hormonal de remplazo.⁵

El brazo de estudio estrógeno-progestágeno combinado del estudio WHI, que incluyó a 16,000 mujeres

sanas de entre 50 y 74 años, se discontinuó luego de 5.2 años debido al incremento de cáncer de mama invasor y de eventos cardiovasculares. En el grupo que recibió terapia hormonal de remplazo hubo 199 casos de cáncer de mama invasor y 150 en el grupo placebo, con un riesgo relativo de 1.24 (1.01-1.54). El cáncer *in situ* tuvo un ligero incremento: 47 casos en el grupo de tratamiento y 37 en el grupo placebo, sin diferencia significativa.

Con base en estos datos, el estudio WHI concluyó que:

- La terapia hormonal de remplazo incrementó el riesgo a 1.26 en las pacientes del brazo de estudio de terapia combinada de estrógenos más progestina, luego de cinco años de recibir el tratamiento hormonal.
- Incrementó el cáncer de mama en usuarias previas y a partir del cuarto año de uso: 66% mayores de 60 años, 69% con IMC superior a 25 kg / m².
- El brazo de estudio de estrógeno solo no incrementó los casos de cáncer de mama.
- No se demostró incremento de la mortalidad por cáncer de mama.
- Las mastografías anormales se reportaron con un alto índice en el grupo de tratamiento en el primer año de estudio, diferencia que se mantuvo cada año.⁵⁻⁷
- Los factores epidemiológicos que demostraron incremento del riesgo de cáncer de mama a evaluar fueron: sexo (99% son mujeres), edad (85% mayores de 40 años).⁸

1) Antecedentes familiares de cáncer de mama:

- a) Un familiar de primer grado premenopáusica (1.8-1.0).
- b) Un familiar de primer grado premenopáusica y con cáncer bilateral (8.8-1.0).
- c) Un familiar de primer grado posmenopáusica (1.2-1.0).
- d) Un familiar de segundo grado premenopáusica (1.2-1.0).
- e) Un familiar de segundo grado posmenopáusica (1.1-1.0).

2) Nulíparas y mujeres con primer embarazo a término después de los 30 años (1.3-1.0).

3) Menarquia antes de los 11 años (1.3-1.0).

4) Menopausia después de los 50 años (1.5-1.0).

5) Tratamiento crónico con estrógenos exógenos (1.2-1.0).

6) Cambios fibroquísticos comprobados histológicamente:

- a) No proliferativos (sin incremento).
- b) Proliferativos: hiperplasia grave, papilomas, adenosis esclerosante (1.5-2.0).
- c) Atípicos: lobulillar o ductal (cinco veces la población general).⁸

En 1976 Wolfe concluyó que la mayor densidad mamaria estaba relacionada con mayor riesgo de cáncer de mama. Esta premisa la evaluaron Gram y Bremnes en un estudio con 987 mujeres posmenopáusicas en quienes compararon factores de riesgo epidemiológico, como: menarquia temprana, menopausia tardía, paridad inicial tardía, número de hijos e índice de masa corporal, con la densidad mamaria evaluada por mastografía con los patrones de Wolfe y de Tabar. Concluyeron que la asociación de métodos cuantitativos con epidemiológicos agrega información a las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama.⁹

Los factores de riesgo para cáncer de mama deben personalizarse y evaluarse con base en el nivel de riesgo de cada mujer, como en el caso de quienes tienen la mutación BRCA1 y BRCA2, que implica 50 a 80% de posibilidades de padecer cáncer de mama.¹⁰

Los modelos más utilizados para evaluar el riesgo de cáncer de mama son los de Gail y de Claus. El modelo de Claus se basa en la historia familiar de cáncer de mama (familiares maternos y paternos y la edad de aparición del cáncer), mientras que el modelo de Gail analiza: edad, antecedentes familiares de primer grado con cáncer de mama, de biopsias mamarias, hiperplasia atípica y variables de la vida reproductiva. Más recientemente se analizó la mutación de BRCA1 y BRCA2, que se evaluaron con los modelos de Couch, Shattuck-Eidens, Frank y BRCAPRO, que principalmente evalúan etnias genéticamente más propensas a cáncer de mama.¹⁰

Con el propósito de estratificar a las pacientes aptas para recibir terapia hormonal de remplazo se diseñó la escala de Mainero, que se basa en los factores epidemiológicos de riesgo tradicionales: patrón mastográfico y de histología mamaria en caso de biopsia previa. Existen cinco categorías por analizar

y cada una de ellas puede tener una calificación de 0, 1 o 2, lo cual da una calificación posible de 0 a 10 (cuadro 1).¹¹

Se incluyeron mujeres entre 45 a 54 años de edad con síntomas del climaterio que acudieron a la consulta externa de oncología mamaria de la Unidad Médica de

Cuadro 1. Clasificación de Mainero

<i>Factor</i>	<i>Riesgo 0</i>	<i>Riesgo 1</i>	<i>Riesgo 2</i>
Antecedentes heredofamiliares	No familiares con cáncer de mama, o sólo uno de segundo grado	2 familiares de segundo grado o 1 de primer grado	2 o más familiares de primer grado
Nuligesta Paridad inicial tardía Menarquia temprana Menopausia tardía	Ninguno	1 o 2 factores	3 o más factores
Uso previo de terapia hormonal	Nunca o menos de cinco años de estrógeno	De 5 a 10 años de estrógeno	Más de 10 años o estrógeno solo o más de 5 años de THR combinada
Patrón mastográfico (de Wolfe)	Graso N1 o P1	Patrón P2	Patrón DY
Patología mamaria Diagnóstico histológico	Ausentes cambios proliferativos	Adenosis esclerosante Hiperplasia grave Papilomas múltiples	Hiperplasia atípica

Calificación: 0-1 = riesgo bajo (puede recibir terapia hormonal de remplazo).

Calificación: 2 = riesgo medio (puede recibir terapia hormonal de remplazo con vigilancia estrecha).

Calificación 3 o más = riesgo alto (no debe recibir terapia hormonal de remplazo por lo que se debe buscar otra opción).

OBJETIVO

Identificar si existe aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas usuarias de terapia hormonal de remplazo que, según la clasificación de Mainero, tengan riesgo bajo o medio de padecerlo.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de cohorte, prospectivo y cerrado al que se incluyeron 316 mujeres a quienes se hizo seguimiento desde 60 hasta 90 meses. El análisis de los datos concluyó en septiembre del 2006. A todas las pacientes se les realizó una mastografía cada uno o dos años y exploración física anual. Se hizo una medición anual de las concentraciones sanguíneas de colesterol y triglicéridos.

Alta Especialidad Luis Castelazo Ayala y que obtuvieron calificación de riesgo 0, 1 o 2 y deseaban recibir terapia hormonal de remplazo. Las pacientes debían tener amenorrea de 12 meses o más y ausencia de enfermedad neoplásica maligna previa. Se excluyó a las pacientes posmenopáusicas con una calificación de Mainero de 3 o más, o que no aceptaron recibir terapia hormonal de remplazo y quienes tenían diagnóstico previo de cáncer de mama, o contraindicación para dicha terapia.

Los criterios de eliminación del protocolo fueron: mujeres que solicitaron suspender la terapia hormonal de remplazo antes de 12 meses, o debido a algún efecto secundario de ésta. Pérdida de su afiliación al Instituto Mexicano del Seguro Social o muerte, o sospecha de cáncer de mama.

Las variables a estudiar fueron:

- Antecedentes familiares de primero o segundo grado de cáncer de mama.
- Ausencia de embarazos.
- Paridad inicial tardía: primer hijo a término posterior a los 30 años de edad.
- Menarquia temprana: primera menstruación antes de los 11 años de edad.
- Menopausia tardía: última menstruación después de los 50 años de edad.

- Ingestión o administración previa de estrógeno o progestina y tiempo de tratamiento.

Patrón mastográfico de Wolfe

- **N1.** Compuesto principalmente por grasa. Trabeculaciones frecuentes, sin ductos visibles.

- **P1.** Parénquima principalmente grasa con ductos prominentes que ocupan menos del 25% de volumen.

- **P2.** Ductos prominentes que ocupan de 25 a 100% del volumen mamario.

- **DY.** Regiones irregulares con densidad radiológica alta que ocupan gran parte de la glándula y depósitos aislados de grasa, sin ductos visibles.

Diagnóstico histopatológico previo de enfermedad mamaria

Adenosis esclerosante. Lesión proliferativa derivada de la unidad ducto lobulillar terminal que preserva las células mioepiteliales y se asocia con riesgo de cáncer de mama en 1.5 a 2 del riesgo.

Hiperplasia grave. Lesión proliferativa caracterizada por aumento de células que condiciona más de siete capas de células epiteliales.

Papilomas múltiples. Más de una formación tumoral benigna, de tipo arboriforme o papilar, con ejes conjuntivos vasculares y revestimiento epitelial.

Hiperplasia atípica. Incremento de células con atipias de células de la glándula mamaria.

RESULTADOS

Acudieron a consulta externa de la Unidad Médica de Alta Especialidad Luis Castelazo Ayala del IMSS mujeres con síntomas de climaterio e investigación de tumor de mama o enfermedad benigna de la mama. De las 316 mujeres aptas para participar en el estudio por clasificación de Mainero 0, 1 o 2 se eliminaron 25 porque fueron dadas de baja del IMSS o decidieron no recibir la terapia hormonal de remplazo. De las 291 mujeres estudiadas, 74 fueron clasificación 0, 193 de 1 y 24 del riesgo 2.

La media de edad fue de 49, con límites de 45 y 54 años. El 64.8% correspondió a los límites de 48 y 50 años. El 22.6% eran mujeres menores de 48 años y 12.5% mayores de 50 años de edad. Las pacientes de 50

años fueron el grupo mayoritario (82 pacientes). Sólo 0.3% tenía 54 años (cuadro 2). Tuvieron menopausia tardía (51 años o más) 36 mujeres (12.3%). Sólo 0.68% tuvo menarquia temprana, lo que correspondió a dos mujeres que refirieron menarquia a los 10 años. Las 289 pacientes (99.3%) restantes tuvieron su primera menstruación a los 11 años o más. El 40.5% tuvo la menarquia a los 13 años (118 mujeres) (cuadro 2).

El 5.4% (16) de las mujeres nunca se embarazó. De las 275 (94.5%) pacientes que lograron embarazos, 267 llegaron a término. Se encontró que 251 (91.2%) pacientes tuvieron su primer hijo antes de los 30 años de edad y 8.7% (24) después de esta edad (cuadro 2).

Cuadro 2. Datos clínicos

Edad (años)	Número de casos	%
45	2	0.68
46	21	7.2
47	43	14.7
48	42	14.4
49	65	22.3
50	82	28.1
51	30	10.3
52	3	1.03
53	2	0.68
54	1	0.34
Número de embarazos		
Sin embarazo	16	5.49
Embarazo 1	37	12.7
Embarazo 2	110	37.8
Embarazo 3	79	27.1
Embarazo 4 o más	49	16.8
Edad de la menarquia (años)		
10	2	0.68
11	22	7.56
12	39	13.4
13	118	40.5
14	83	28.5
15	18	6.18
16	8	2.74
17	1	0.34

Treinta y tres mujeres (11.3%) tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, 11 (33.3%) de ellas familiares de primer grado con cáncer de mama, y 63.6% (21 mujeres) con un familiar en segundo grado. El 89% (259 pacientes) no refirió antecedentes familiares de cáncer de mama y ninguna tuvo dos o

más familiares de primer grado con cáncer de mama (cuadro 2).

Por lo que se refiere al tratamiento previo con estrógenos, 186 (63.6%) pacientes recibieron anticoncepción por vía oral, de las cuales 55 (29.5%) fue durante menos de un año. El 62.3% (116 mujeres) fueron usuarias de anticoncepción oral de 1 a 5 años, y sólo 15 pacientes (8%) la recibieron por más de cinco años.

En cuanto a la recepción previa de terapia hormonal de remplazo, 23 (7.9%) pacientes la habían recibido por lo menos durante un año previo al ingreso al protocolo.

Tuvieron patrón mastográfico de Wolfe P1, 112 mujeres (38.4%), 95 (32.6%) Wolfe P2, 72 (24.7%) Wolfe N1 y sólo 12 (4.1%) pacientes patrón de Wolfe DY (cuadro 3).

Al ingreso al protocolo todas las pacientes tenían síntomas de climaterio; 270 (92.5%) pacientes acudie-

ron a consulta debido a los síntomas vasomotores; 225 (77.3%) refirieron síntomas urogenitales y 93 (31.9%) síntomas psicológicos (cuadro 3).

De las 291 pacientes estudiadas 54 (18.5%) habían sido hysterectomizadas por enfermedad benigna previa (cuadro 3).

Doscientas treinta y siete pacientes (81.4%) con útero recibieron estrógenos conjugados de origen equino a la dosis de 0.625 mg, más acetato de medroxi-progesterona 2.5 a 5 mg diarios, 54 (18.4%) pacientes sin útero recibieron estrógenos conjugados de origen equino a 0.625 mg diarios (cuadro 3).

La media de tiempo en que recibieron terapia hormonal de remplazo fue de 43 meses. El 37.8% (110) de las pacientes estudiadas recibió la terapia hormonal de 24 a 36 meses, 24.08% la utilizó por 37 a 48 meses, 21.9% (64) la recibió durante 4 a 5 años y 16.15% (47) por más de cinco años. Al momento del cierre del estudio, 40 pacientes seguían recibiendo terapia hormonal (cuadro 3).

De las mujeres seleccionadas, 270 no tenían biopsia de mama previa y 20 tenían cambios no proliferativos, sólo una tuvo adenosis esclerosante.

De 291 mujeres seleccionadas 69 (23.7%) eran hipertensas crónicas, 40 (13.7%) diabéticas, 61 (20.9%) con insuficiencia venosa periférica de miembros pélvicos y 21 (7.2%) con artritis reumatoide. De éstas 106 (36.4%) tenían sobrepeso con un IMC entre 25 y 30 kg / m², de las cuales 36 (33.9%), además, eran hipertensas y 20 (18.8%) diabéticas en control.

En el seguimiento anual de concentraciones de colesterol y triglicéridos se encontraron 249 pacientes con un valor basal menor a 200 mg / dL (86.5%), 42 casos con valores de lípidos de 201 a 230 mg / dL, por lo que se inició un régimen de dieta baja en lípidos (14.4%), y de éstas cuatro casos persistieron con concentraciones mayores de 240 mg / dL, por lo que se suspendió la terapia hormonal de remplazo. Durante el seguimiento de 60 a 90 meses ninguna de las 291 mujeres del estudio tuvo cáncer de mama.

DISCUSIÓN

El modelo de Gail lo han avalado diversos grupos oncológicos; por ello se utiliza en protocolos que evalúan riesgo en diferentes poblaciones de mujeres.

Cuadro 3. Datos epidemiológicos

<i>Antecedentes heredofamiliares</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>%</i>
Sin familiares con cáncer de mama	259	89.0
Familiares de primer grado con cáncer de mama	11	3.78
Familiares de segundo grado con cáncer de mama	21	7.21
Patrón mastográfico de Wolfe		
N1	72	24.7
P1	112	38.4
P2	95	32.6
DY	12	4.12
Síntomas de climaterio		
Vasomotores	270	92.7
Urogenitales	225	77.3
Psicológicos	93	31.9
Histerectomía		
Con ooforectomía bilateral	31	10.6
Simple	23	7.9
Sin histerectomía	237	81.4
Tipo de terapia hormonal de remplazo		
Estrógenos conjugados más medroxi-progesterona	237	81.4
Estrógenos conjugados	54	18.5
Tiempo de uso de THR		
24 a 36 meses	110	37.8
37 a 48 meses	70	24.0
49 a 60 meses	64	21.9
Más de 60 meses	47	16.1

Cuadro 4. Clasificación de Mainero y número de casos

<i>Factor</i>	<i>Riesgo 0</i>		<i>Riesgo 1</i>		<i>Riesgo 2</i>	
Antecedentes familiares	Sin familiares con cáncer de mama Sólo uno de segundo grado	259 21	Dos familiares de 2 ^{do} grado o uno de 1 ^{er} grado	11	Dos o más familiares de 1 ^{er} grado	0
Nuligesta	Ninguno	205	Uno o dos factores		Tres o más factores	0
Paridad inicial tardía			Nuligesta	16		
Menarquia temprana			Paridad tardía	30		
Menopausia tardía			Menarquia temprana	2		
			Menopausia tardía	36		
				86		
Uso previo de terapia hormonal	Nunca o menos de 5 años de estrógeno + 23	268	5 a 10 años de estrógeno	0	Más de 10 años o estrógeno solo o más de 5 años de THR combinada	0
Patrón mastográfico (de Wolfe)	Graso N1 72	P1 112	Patrón P2	95	Patrón DY	12
Enfermedad mamaria	Ausentes	270	Adenosis esclerosante.		Hiperplasia atípica	0
Diagnóstico histológico	o cambios proliferativos	20	Hiperplasia grave. Papilomas múltiples.	1		
Total de riesgo		74		193		24

Sin embargo, tiene la desventaja de incluir sólo a los familiares de primer grado con cáncer de mama, por lo que los familiares de segundo grado no son tomados en cuenta y se desconoce su influencia en el padecimiento. El antecedente de una biopsia de mama sin que importe el diagnóstico histológico se considera factor de riesgo. Esto es inadecuado puesto que muchas de esas biopsias se reportan con cambios no proliferativos, lo que a todas luces no es un factor de riesgo.

El modelo de Claus sólo analiza el patrón familiar, pero no de una forma genética, como el análisis de BRCA, o de los datos epidemiológicos y las biopsias.

Los modelos que utilizan la mutación de BRCA han demostrado ser útiles. Su inconveniente estriba en que para realizarlos se requiere una infraestructura muy costosa, de personal de laboratorio y médico de alta especificidad. Su implantación en la población mexicana no es práctico porque es extremadamente infrecuente la mutación de este gen en nuestra población y su costo es sumamente elevado para una paciente o una institución.

Los modelos comúnmente utilizados para evaluar la posibilidad de padecer cáncer de mama, tienen limitaciones para considerarlos elementos de estratificación de riesgo para indicar terapia de remplazo

hormonal. Por esto la clasificación de Mainero es una opción práctica de evaluación de riesgo.

Con la clasificación utilizada en este artículo se intentó incluir elementos de diversa índole, que se sabe tienen influencia en la aparición de riesgo de cáncer de mama. Específicamente la inclusión del patrón mastográfico y tomar en cuenta la utilización previa de hormonales la hacen una opción novedosa y única. Aun cuando requiere validaciones posteriores por otros grupos y seguimiento a largo plazo, tiene la virtud de ser práctica, fácil de realizar, económica y no es invasora.

El número de casos aquí reportado es relativamente pequeño. Desde luego que si el estudio hubiera incluido un grupo control habría sido más sólido, con mujeres con un riesgo mayor de 3 y terapia hormonal de remplazo. El grupo de población estudiado fue homogéneo y el seguimiento fue estricto y de tiempo amplio.

La variable que estudió los cambios histológicos en la mama estuvo limitada porque sólo a 21 pacientes se le había tomado biopsia y solamente una tuvo cambios proliferativos. Es importante destacar que a la mayoría de las pacientes no se les hace biopsia, por lo que es equiparable a lo que sucede en la consulta médica diaria. La realización de biopsia a todas las pacientes constituiría un exceso, puesto que no siempre hay criterios clínicos o radiológicos para solicitarla.

Las variables epidemiológicas que toman en cuenta los antecedentes ginecológicos han demostrado ser útiles en grandes grupos poblacionales; sin embargo, en grupos pequeños su utilidad es mínima. A pesar de ello se decidió incluirlas pues al haber varias de ellas se nota un efecto sumatorio del riesgo y, además, se obtienen fácilmente durante el interrogatorio.

En el transcurso de este estudio quedó de manifiesto que otras variables, como el índice de masa corporal, la densidad ósea posmenopáusica y los valores de estradiol sanguíneos son factores muy importantes de riesgo, por lo que en nuestro siguiente estudio, que se inició en el año 2004, se incluyeron en la clasificación de riesgo.

Las indicaciones actuales, el tipo de medicamentos y las dosis de terapia hormonal de remplazo prescritas han cambiado en los últimos años, por lo que se requiere que este tipo de fármacos y sus efectos en el tejido mamario vuelvan a evaluarse.

CONCLUSIONES

Debido a que en el grupo de mujeres posmenopáusicas con clasificación de Mainero con riesgo de 0, 1 o 2 no hubo casos de cáncer de mama durante el tiempo que se trataron con terapia hormonal de remplazo, se considera que ésta es una clasificación

útil para identificar y seleccionar a las pacientes aptas para recibirla.

REFERENCIAS

1. Lineamiento técnico médico para la atención del climaterio y la menopausia. 2730-014-003.
2. Primer Consenso Nacional Multidisciplinario sobre terapia de remplazo hormonal. *Revista del climaterio* 2004;7:156-79.
3. Copeland M, Bland K. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas de la mama. *Cancer* 2000;2:1495-508.
4. Harris J, Lippman M, et al. *Diseases of the Breast*. *Cancer* 2004;2:15-24.
5. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
6. WHI. *JAMA* 2002;288:321-33.
7. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. WHI Investigators, influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289:3243-53.
8. Manual de Normas y Procedimientos en Ginecología del Hospital Luis Castelazo Ayala, 2005. Enfermedades de la glándula mamaria.
9. Gram IB. Percentage density, Wolfe's and Tabar's mammographic patterns: agreement and association with risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Research* 2005;7:854-61.
10. Domchek S, Eisen A, et al. Application of Breast Cancer Risk Prediction Models in Clinical Practice. *J Clin Oncol* 2003;21:593-601.
11. Carranza LS. Atención integral del climaterio. 2ª ed. México: Masson Doyma, 2002;pp:311-23.

Duración de la dilatación

Todos los fenómenos que acabamos de estudiar suceden durante el primer periodo del parto, periodo de dilatación.

La duración de este periodo varia con la intensidad de las contracciones, el momento de la ruptura de la bolsa y la variedad de la presentación.

En condiciones normales, la dilatación dura de doce a catorce horas en las primíparas y de cinco a ocho en las múltiparas.

Cuando la dilatación es completa y la bolsa amniótica esta rota, todo el esfuerzo de la contracción obra sobre el feto, que progresará en el interior del conducto pélvico.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:140.