



L. GIL SÁNCHEZ, J. VALERO RECIO, A. ÁLVAREZ ÚRDA

■ Ausencia de correlación entre factores psicológicos y la enfermedad coronaria subclínica

O'Malley PG, Jones DL, Feuerstein IM, Taylor AJ. Lack of correlation between psychological factors and sub-clinical coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 343: 1298-304.

FUNDAMENTOS

Desde hace tiempo se conoce una asociación entre aspectos psicológicos y la enfermedad coronaria pero hasta hace poco no existían estudios empíricos al respecto. La depresión, ansiedad y la hostilidad han demostrado estar asociados al riesgo de enfermedad coronaria y de eventos adversos tras un episodio coronario agudo. Existen múltiples hipótesis que explican esta asociación: el incremento de la reactividad plaquetaria, pobre adherencia al tratamiento o el incremento de la aterogénesis.

Otros estudios no han encontrado esta asociación o ésta ha sido escasa en pacientes sintomáticos a los que se ha realizado un cateterismo cardíaco y en otro se encontró una débil relación entre la hostilidad y la calcificación de las arterias coronarias.

El presente estudio pretende explorar la relación entre múltiples variables (depresión, ansiedad, somatización, hostilidad y estrés) y la calcificación subclínica de las arterias coronarias medida mediante tomografía computerizada de haz electrónico en una muestra de pacientes asintomáticos.

El presente estudio pretende demostrar la asociación entre las variables psicológicas que previamente han demostrado estar en relación con la enfermedad coronaria clínica y la aterosclerosis reflejada mediante la calcificación de las arterias coronarias.

MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de un año de duración sobre una población de personal militar en activo entre 39 y 45 años de edad que fueron reclutados durante un reconocimiento rutinario. Se excluyeron a los sujetos con historia de enfermedad coronaria diagnosticada, los que presentaban síntomas sugestivos de padecerla según el cuestionario de Rose et al.

De 705 personas elegidas dieron su consentimiento informado 630. Los sujetos excluidos presentaron características demográficas y factores de riesgo coronario similares a los participantes.

Las variables obtenidas para el estudio fueron: hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, trastornos psiquiátricos, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, hábito tabáquico; índice de masa corporal y presión arterial; además se determinaron mediante análisis de sangre los niveles de glucosa, hemoglobina glicosilada, insulina, homocistina, lipoproteína Lp(a), fibrinógeno y colesterol. Además fueron sometidos a un electrocardiograma de 12 derivaciones.

—Valoración de aterosclerosis subclínica: se utilizó la tomografía computerizada de haz de electrones que fue interpretada por un radiólogo usando la puntuación del método de Agatston et al., en el que 0 es la ausencia de calcificaciones y el resto de puntuaciones (hasta varias centenas) indican distinto grado de calcificación.

—Valoración de los factores psicológicos: se utilizó el *Medical Outcomes Study 36-Item Short Health Survey* (SF-36) para medir el estado funcional y el *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD) para medir la depresión, la ansiedad y los trastornos somáticos.

La hostilidad se midió utilizando la *Cook-Medley Hostility Scale* que se puntúa en un rango entre 0 y 18.

—Análisis estadístico: se utilizó la prueba de la t de student para muestras independientes al comparar variables continuas, el test de la Chi cuadrado para comparar proporciones y la correlación de Spearman para variables que no siguen una distribución normal. Al comparar los múltiples factores de riesgo cardiovascular y la variable dependiente se utilizó el modelo de regresión logística multivariante. Se consideró la significación estadística para valores de p menores o iguales a 0,05.

RESULTADOS

El grupo de estudio estaba formado por individuos con una buena educación académica, la mayoría varones (81,7%) de raza blanca (71,6%) con una media de edad de 42 (40-44) años. Según la tabla de cálculo del riesgo coronario de Framingham a los cinco años presentaban un riesgo cardiovascular bajo (1,6±1,2). La prevalencia de calcificaciones en las arterias coronarias fue del 17,6% (20,6% en hombres y 4,3% en mujeres). Siendo la media de las puntuaciones 10±49 (11±53 en hombres y 3±25 en mujeres) y encontrándose una relación significativa entre ésta y niveles altos de colesterol total, de LDL colesterol y de triglicéridos, tensión arterial sistólica alta, índice de masa corporal alto, alto grado de somatización y varones. Se encontró una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre cada variable psicológica medida según el PRIME-MD y el estado funcional men-

tal, estableciendo así la validez interna de las medidas psicológicas en la muestra: para depresión, $r=0,69$; para ansiedad, $r=0,61$; para somatización, $r=0,51$; y para estrés, $r=0,60$. La prevalencia de la depresión fue del 7,6% con una puntuación media de $2,1\pm 3,1$ sobre 27, de la ansiedad del 5,1% con una puntuación de $1,8\pm 2,7$ sobre 14 y la somatización del 4,0% con una puntuación de $3,4\pm 2,9$ sobre 26, similar a la población general, sin especificarse si se trataba de depresión mayor o no, ataques de pánico o trastorno de ansiedad o trastorno somatoforme, sólo se valoraron la severidad de los síntomas. Respecto a la hostilidad obtuvieron un resultado medio de $14,1\pm 6,0$ sobre 50 y respecto al estrés, $3,1\pm 2,5$ sin que se especifique el rango de medida. No se estableció una correlación estadísticamente significativa entre la depresión, la ansiedad, la hostilidad y el estrés y la presencia de calcificaciones en las arterias coronarias. Sin embargo, sí se demostró una correlación significativa negativa entre la presencia de síntomas somáticos y dichas calcificaciones, $0,12$ ($-0,20$ a $-0,04$) que persistió cuando se ajustó por sexo y edad. Se comparó además la puntuación media para los síntomas de somatización entre los pacientes con calcificaciones ($2,7\pm 2,4$) y sin ellas ($3,5\pm 3,0$), $p=0,001$.

DISCUSIÓN

Los autores del artículo llegan a las siguientes conclusiones:

—No existe una asociación entre variables psicológicas y la presencia de calcificaciones coronarias.

—Para la variable de somatización se demuestra una asociación inversa con las calcificaciones. Un alto grado de somatización está asociado de forma independiente a la ausencia de calcificaciones coronarias.

—La realización del estudio en una muestra de pacientes asintomáticos tiene más valor que en los sintomáticos a los que se les realiza una angiografía, ya que estos últimos están en una fase avanzada de la enfermedad.

—Los síntomas somáticos podrían ser debidos a la manifestación de variables psicológicas como la depresión y la ansiedad, aunque hay que suponer que los tests utilizados están validados para medir cada entidad de forma independiente, además explican que aunque en este estudio la somatización se correlaciona con un buen estado de salud (ausencia de calcificaciones) es un trastorno de salud en sí mismo.

En realidad el estudio no es concluyente para aquello que se pretende medir ya que los resultados no han sido estadísticamente significativos, salvo

para la somatización. Según los autores un alto grado de somatización se relaciona con la calcificación coronaria, pero ésta es una asociación débil y además según la media de puntuación obtenida en los tests no se corresponde con un alto grado de somatización, aunque en ningún momento los autores delimitan rangos de puntuación de la variable a medir que las identifique como alto ni bajo grado de presentación. La explicación de los autores a la posible causa de esta asociación no se aclara, aunque entreven que podría estar en relación con el estilo de vida y la adherencia a los tratamientos placebo. Tampoco se aclara la razón última de la elección de una población asintomática, quizás sea por la carga psicológica que conlleva el diagnóstico de esta enfermedad que podría enmascarar la relación, ya que sería difícil precisar si los síntomas psicológicos pudieran ser causa o efecto de la propia entidad.

Las limitaciones que han encontrado los autores son:

—Es posible que la presencia de calcificaciones coronarias no se relacione con un desarrollo de aterosclerosis.

—La prevalencia de calcificaciones y de la presencia de síntomas psicológicos es baja, por lo que la relación entre ambas podría estar infravalorada, o bien que los tests utilizados en el estudio no fue-

sen lo suficientemente sensibles, aunque reconocen la validez de las herramientas utilizadas y la demostración de la validez interna de las mismas.

—La ausencia de relación entre las variables y las calcificaciones también podría deberse, según el artículo, a una insuficiente exposición de los sujetos a los factores psicológicos en el tiempo por lo que los autores del presente estudio continúan su investigación con esta muestra.

—La validez externa de los resultados están limitados al rango de edad que poseen los sujetos del estudio, aunque existe una ventaja que es la de controlar el efecto de la edad por sí misma sobre la aterosclerosis.

Además la validez externa de este estudio está limitada por el hecho de haber elegido una muestra de sujetos pertenecientes a un grupo militar ya que estos podrían presentar mayor hostilidad, mayor presión y trastornos psicológicos y presentar menos sedentarismo y mejores condiciones físicas que el resto de la población de su misma edad.

Son necesarios otros estudios en los que la demostración o no de asociación entre las variables psicológicas sea significativa, además queda por aclarar el papel de las calcificaciones de las arterias coronarias en el desarrollo posterior de la enfermedad coronaria.

■ Obesidad, hipertensión y riesgo renal en el cáncer de células en hombres

Wong-Ho C, Ridley G, Fraumeni JF, Jarvholm B. Obesity, hypertension and risk of renal-cell cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343: 1305-11.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de células renales (CCR) es uno de los tumores que más están creciendo en incidencia, mientras que el cáncer de pelvis renal (CPR) está disminuyendo. La obesidad aumenta el riesgo de CCR, aunque esta asociación no ha sido observada de forma consistente en hombres. La hipertensión arterial también es un factor de riesgo, pero hay pocos datos con respecto a la correlación con las cifras de hipertensión. En general, el CPR no ha sido relacionado con obesidad ni con hipertensión. El tabaco aumenta ambos tipos de cáncer, y aún más el CPR.

MÉTODOS

Se recogió la información de una base de datos médica de 389.135 trabajadores suecos de la cons-

trucción obtenida entre 1971 y 1992. Después de excluir a 19.418 mujeres (ya que sólo 5 desarrollaron cáncer de riñón) y a 5725 hombres que emigraron antes del primer examen físico, fueron incluidos en el estudio 363.992 hombres.

Seguimiento

Los hombres que fueron diagnosticados de cáncer de riñón fueron identificados a través del registro sueco de cáncer. Los datos de mortalidad o emigración fueron obtenidos a través del registro de mortalidad y de migración. Los hombres fueron seguidos desde la fecha de incorporación a la cohorte (la fecha de la primera evaluación) hasta la fecha de muerte, diagnóstico de cáncer de riñón, emigración o final del periodo de observación (31 diciembre de 1995).

Análisis estadístico

El cáncer de riñón fue clasificado como CCR o CPR o ureteral. Los riesgos relativos (RR) de cáncer fueron estimados mediante análisis de regresión de Poisson, ajustando por edad, tabaco (fumador, exfumador o no fumador en el momento de la fecha de incorporación), índice de masa corporal (IMC) y tensión arterial diastólica (TAD). El IMC y la tensión arterial, como variables continuas, fueron usadas para el ajuste y para probar las tendencias lineales. Para calcular los riesgos, el IMC fue dividido en ocho categorías (desde 20,75 a 27,76 kg/m²), con un número similar de hombres en cada grupo, y la tensión arterial fue dividida en intervalos de 10 mmHg (presión diastólica de <70 a 110 mmHg y la sistólica de <120 a 160 mmHg).

El análisis principal se basó en los datos de la primera evaluación. Para proporcionar información más estable para IMC y tensión arterial, fueron elaborados análisis independientes con medias de los datos de la primera evaluación y con el promedio de éstas con el primer seguimiento dentro de los tres primeros años.

RESULTADOS

En el momento de la incorporación al estudio, la edad media fue de 44,2 años, un 52% fumaban o habían fumado, el IMC era de 24,5 ± 3,1 kg/m², la TAD 84±13 mmHg y la TAS de 140±18 mmHg. El tiempo medio de seguimiento fue de 16 años, con un total de 5.783.888 personas/año.

El CCR fue diagnosticado en 759 hombres y el CPR en 136. Los fumadores o exfumadores tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar CCR y aún mayor de CPR que hombres que nunca habían fumado [RR 1,3 intervalo de confianza del 95% (IC 95% 1-1,6) para exfumadores y RR 1,6 (IC 95% 1,3-1,9) para fumadores].

El RR para CPR fue de 1,6 (IC 95% 0,9-3,1) para exfumadores y 3,5 (IC 95% 2,1-5,8) para fumadores. El riesgo de CCR fue significativamente mayor para hombres con mayor IMC que para los más delgados ($p < 0,001$); el riesgo fue casi el doble para los hombres en el grupo más obeso (RR) comparado con el grupo más delgado de 1,9 (IC 95% 1,3-2,7).

La tensión arterial se relacionó positivamente con el riesgo de CCR; la relación dosis respuesta fue más clara para la TAD ($p < 0,001$) que para la TAS ($p = 0,007$). El riesgo de CCR renal en hombres con una TAD de 90 mmHg fue más del doble que en hombres con 70 mmHg. Los riesgos asociados a IMC y a tensión arterial fueron independientes. En cambio, el riesgo de CPR no se relacionó ni con IMC ni con presión arterial, ni hubo una relación dosis respuesta.

Los hombres que inicialmente tenían menos de 50 años tuvieron los mayores riesgos. Para hombres de 60 años o más el exceso de riesgo fue pequeño. Aquellos con un IMC alto tuvieron un riesgo mayor a lo largo de todo el periodo de seguimiento, incluso más de 15 años después de la evaluación inicial. La asociación entre el riesgo de CCR y la TAD fue mayor durante los primeros 5 años. Aparentemente el consumo de tabaco modificó la asociación entre este riesgo y el IMC, viéndose el mayor incremento en no fumadores.

También se evaluó el efecto combinado de IMC y tensión arterial sobre el riesgo de CCR después de excluir a los hombres a los cuales se diagnosticó cáncer durante los primeros 5 años de seguimiento y a las personas seguidas durante esos mismos años (para reducir el posible efecto del aumento de tensión arterial debido a cáncer preclínico). El riesgo de CCR se elevó consistentemente con aumentos de IMC para cada cifra de tensión arterial diastólica. Al mismo tiempo, se elevó, aunque no consistentemente con aumentos de TAD para cada cifra de IMC analizada.

Entre los hombres en los que se promediaron los resultados de las dos primeras evaluaciones dentro de los tres primeros años, el riesgo de CCR aumentó progresivamente con mayores cifras de TAD o TAS y fue mayor que el riesgo para la cohorte entera (calculada con datos solamente provenientes de la evaluación inicial).

También se evaluaron los efectos de cambios (netos y porcentuales) en IMC o TAD entre la evaluación inicial y la del sexto año. El riesgo de CCR fue más del doble en hombres cuya TAD aumentó en más de 14 mmHg (RR 2,3; IC95% 1,4-3,7) o más de 19% (RR 2,2; IC 95% 1,3-3,7) comparado con hombres que tuvieron poco cambio en TAD. Una disminución de más de 14 mmHg redujo el riesgo en 40% (RR 0,6 ; IC 95% 0,3-1,3). Este patrón persistió a lo largo de cada periodo de 5 años de seguimiento después de la evaluación del sexto año. El riesgo de CCR en relación a cambios en IMC entre la evaluación inicial y la visita del sexto año no fue estadísticamente significativo. El riesgo en hombres con los cambios más importantes en IMC fue 1,6-2 veces el riesgo de los que tuvieron pocos cambios. Los riesgos relacionados con cambios en IMC o tensión arterial fueron independientes de aquellos asociados con el grado de obesidad o hipertensión arterial inicial.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una relación dosis respuesta entre el IMC y el riesgo de CCR y entre la TAD y TAS y el riesgo de CCR. Los cambios en la tensión arterial a lo largo del tiempo influyeron en este riesgo independientemente del riesgo inicial, sugiriendo que una reducción en tensión arterial podría contribuir a prevenir el CCR. La especificidad de la asociación entre tensión arterial alta e IMC alto y el riesgo de CCR (al contrario del CPR), en esta



población relativamente homogénea, apoya la inexistencia de factores de confusión.

Estudios previos que investigaron la relación entre tensión arterial y CCR se basaron en muestras relativamente pequeñas. En este estudio, el número de personas es suficientemente grande como para demostrar aumentos de riesgo incluso para pequeños aumentos de presión arterial. De especial interés es la reducción en el riesgo de CCR con disminuciones de la tensión arterial, aunque se necesitarán más estudios para confirmarlo.

El estudio apoya los hallazgos de otros estudios que demostraron que el tabaco aumenta la incidencia de ambos tipos de cáncer renal.

Mientras que el exceso de riesgo de CCR asociado a obesidad fue constante durante el seguimiento, el riesgo relacionado con hipertensión fue más alto durante los primeros 5 años. En los estadios pre-diagnóstico, los tumores renales pueden causar aumentos en la presión arterial y así contribuir al riesgo aparente asociado a hipertensión al inicio. Sin embargo, aún excluyendo a los hombres a los cuales se les diagnosticó cáncer durante los primeros 5 años, el riesgo de CCR seguía siendo significativamente mayor a presiones arteriales más altas.

Estudios epidemiológicos no han podido distinguir entre los efectos de la hipertensión y los efectos de fármacos antihipertensivos sobre el riesgo de CCR. No se recogieron datos sobre el uso de antihipertensivos; de todos modos, varios de los hallazgos, la relación dosis respuesta monotónica asociada a incrementos en presión arterial, el exceso de riesgo visto con pequeños aumentos de presión arterial (que no recibieron tratamiento), y el riesgo reducido asociado a descensos de presión en visitas sucesivas, sugieren que la hipertensión arterial podría ser un factor de riesgo para CCR.

Sólo un subgrupo de los hombres acudieron a una segunda evaluación. Sin embargo, los hombres que tuvieron más de una evaluación tenían una probabilidad mayor de estar más sanos. Por lo tanto parece poco probable que aumentos en el riesgo de CCR asociado con un empeoramiento de la hipertensión a lo largo del tiempo fuesen debidos a un sesgo de selección en este grupo.

El hallazgo de que la obesidad e hipertensión aumentan independientemente el riesgo de CCR sugiere que estos factores lo hacen a través de diferentes mecanismos. Las personas obesas tienen altas concentraciones de factor de crecimiento *insulina-like I*, un mitógeno importante que ha sido relacionado con mayores riesgos de otros cánceres. De momento, los niveles de este factor no han sido relacionados con un mayor riesgo de CCR. La obesidad también podría actuar aumentando el nivel de estrógenos, que han sido relacionados en animales con CCR, aunque estudios epidemiológicos en mujeres no han encontrado una asociación entre este cáncer y el uso de estrógenos exógenos.

Los cambios finos en la función renal que preceden el desarrollo de hipertensión, pueden hacer al riñón susceptible a carcinógenos como factores angiogénicos y otros factores de crecimiento que están aumentados en la hipertensión.

COMENTARIOS

En un estudio se ha sugerido que la asociación con hipertensión puede ser en parte atribuible al hecho de que en personas hipertensas se detecta CCR en fases más tempranas que en personas no hipertensas¹. La hipertensión, el uso de diuréticos, -bloqueantes y otros antihipertensivos han sido relacionados con CCR^{2,3}, aunque en un estudio de cohortes de casi un millón de personas³, sólo se vio un aumento significativo de riesgo en mujeres hipertensas que tomaban medicación antihipertensiva.

En un estudio internacional casos y controles², se encontró un riesgo aumentado de CCR en obesos (sobre todo en mujeres). Una dieta rica en grasa aumenta el riesgo de CCR^{4,5}. También se ha visto que una dieta rica en vitaminas C y E disminuye el riesgo de CCR, sobre todo en no fumadores⁶.

En este estudio no se comparan hipertensos con no hipertensos ni obesos con no obesos (de hecho en el grupo con mayor IMC puede que ni haya obesos, ya que su criterio de inclusión es un IMC entre 20,75 y 27,76), pero sí que sugiere que cambios en TAD o IMC influyen en la aparición de CCR. Por lo tanto, este estudio no demuestra que la hipertensión arterial ni la obesidad sean factores de riesgo para CCR pero apoya aún más la asociación que se ha visto en otros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenberg L, Stephenson WP, Rao RS, Palmer JR, Strom BL, Shapiro S. The diagnosis of renal cell cancer in relation to hypertension (United States). *Cancer Causes Control*. 1998; 9 (6): 611-4.
2. Tavani A, La Vecchia C. Epidemiology of renal-cell carcinoma. *Journal of Nephrology* 1997; 10 (2): 93-106.
3. Heath CW Jr, Lally CA, Calle EE, McLaughlin JK, Thun M. Hypertension, diuretics, and antihypertensive medications as possible risk factors for renal cell cancer. *American Journal of Epidemiology* 1997; 145 (7): 607-13.
4. Boeing H, Schlehofer B, Wahrendorf J. Diet, obesity and risk for renal cell carcinoma: results from a case control-study in Germany [Abstract].
5. Mellengaard A, McLaughlin JK, Overvad OK, Olsen JH. The role of diet for development of renal cell carcinoma [Abstract].
6. Lindblad P, Wolk A, Bergstrom R, Adami HO. Diet and risk of renal cell cancer: a population based case control study. *cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 1997; 6 (4) 215-23.

■ Riesgo de cáncer de mama en relación con el uso de anticonceptivos orales en mujeres con historia familiar de cáncer de mama

Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284 (14): 1791-8.

En este estudio se evalúa la asociación entre el uso de anticonceptivos orales (AO) y el riesgo de cáncer de mama en una gran cohorte histórica de familias con historia familiar de enfermedad. Se incluyeron en el estudio datos como la duración total y fechas del uso de AO y años de exposición a AO. La historia familiar no sólo refleja genes compartidos sino también exposiciones compartidas.

En 1944 se inició un estudio familiar de casos y controles; en una serie de 544 mujeres diagnosticadas de cáncer (Ca) de mama entre 1944 y 1952, se examinó la influencia del embarazo, la lactancia materna y la susceptibilidad hereditaria. En este estudio se hizo un seguimiento entre 1991 y 1996 de estas familias. El principal análisis se realizó entre hermanas adultas, hijas, nietas, sobrinas y mujeres políticas, que participaron por entrevista telefónica. De las 544 se excluyeron aquéllas en que el probando tenía Ca mama diagnosticado antes de 1940, las que tenían pocos familiares vivos en el momento del seguimiento, las que se perdieron, y las que se negaron a participar. Quedaron 426 familias (92,2%).

Se recogieron datos de historia de cáncer y factores de riesgo. La participación de respondedores fue del 93%. Se examinó la veracidad de los respondedores revisando la historia médica, los certificados de muerte y los informes médicos, que confirmaron el 99% de los casos de los Ca mama. Se les preguntó si habían usado AO, edad del comienzo del uso, y edad en la que terminaron.

Primero se estudió la asociación de AO en riesgo de Ca mama en toda la cohorte. Posteriormente se evaluó si el grado de parentesco con el probando modificaba el efecto del uso de AO en el riesgo de Ca mama.

No se obtuvo evidencia para confusión en variables como paridad y edad del primer embarazo, educación, edad de menarquia, edad de menopausia, ooforectomía, consumo de alcohol e índice de masa corporal. Las posibles contraindicaciones (diabetes, tabaco y tumores fibroides uterinos) e indicaciones de AO (síndrome de ovarios poliquísticos y endometriosis) se consideraron como factores confusionales, aunque no se vio que modificaran los resultados.

La edad del diagnóstico del cáncer de mama fue muy variable de 21 a 88 años. La cohorte de estudio consistía en 3.396 parientes consanguíneos y 2.754 políticas (6.150 total). El cáncer de mama

ocurrió en 153 de los parientes consanguíneos y en 86 de los políticos durante el seguimiento (después de 1952). La edad de comienzo del cáncer de mama varía de 25 a 83 años y la media en el tiempo de seguimiento fue de 36,6 años. En la cohorte de estudio usaron AO 51%, similar entre los familiares sanguíneos y políticos ($p = 0,99$). Entre las mujeres que los usaron el tiempo medio de duración fue de 7 años (0,5-37,5 años).

Las hermanas e hijas usaban menos AO que las nietas, sobrinas y familiares políticas. La duración del uso no variaba entre ambos grupos. La ooforectomía era ligeramente menos frecuente entre las que usaron AO.

En la cohorte, los que alguna vez han tomado AO tenían un RR de padecer cáncer de mama de 1,4 (95% CI, 1-2). El riesgo no difería por la duración en su uso: el RR asociado en aquéllas que utilizaron AO de 1-4 años frente a las que nunca lo usaron fue de 1,5 (95% CI, 1-2,3), y en aquéllas que lo tomaron más de 4 años tenían RR de 1,3 (95% CI, 0,9-1,9).

Para determinar si el uso de AO y el riesgo no se modificaba por herencia genética, los análisis se realizaron definiendo el parentesco con el probando. Los que no utilizaron AO fueron el grupo de referencia. En el grupo de hermanas e hijas que habían usado AO tenían un incremento de riesgo de Ca de mama significativo comparado con las hermanas e hijas que no los usaron (RR 3,3; CI 95%, 1,6-6,7). El riesgo de Ca mama asociado al uso de AO no se elevó entre nietas, sobrinas y políticas. La interacción entre el grado de parentesco y uso de AO era estadísticamente significativa ($p = 0,03$). EL RR no varió significativamente para ninguna categoría de duración de uso de AO (1-4 años *vs* >4 años), edad de primer uso (<25 años *vs* > 25 años), tiempo transcurrido desde el primer uso (<10 *vs* >10 años), o tiempo desde el último uso (<10 *vs* > 10 años).

Se definieron familia de alto riesgo por el número de Ca de mama y ovario que presentaban entre consanguíneos. Entre las 132 familias de alto riesgo (3 familiares diagnosticados de Ca de mama u ovario), la relación entre uso de AO con el grado de parentesco tuvo mayor significación estadística ($p = 0,006$). Entre hermanas e hijas de familias de alto riesgo, el uso de AO se asoció con RR 4,6 (95% CI, 2-10,7). El uso entre las nietas, sobrinas y políticas no se asoció significativamente. Cuando

esto se limitó a las 35 familias de muy alto riesgo (5 familiares diagnosticados de Ca mama u ovario), el riesgo entre hermanas e hijas era todavía mayor (RR 11,4, 95% CI, 2,3-56,4).

Para tener en cuenta el tamaño familiar se aplicaron tablas de frecuencia de cáncer de mama y ovario y se definieron familia de alto riesgo si al menos se observaba 1 caso más de Ca de mama u ovario que el esperado en la población general. De acuerdo a esta nueva clasificación el RR era 3,6 (95% CI, 1,5-8,7) para hermanas e hijas, 1 (95% CI, 0,5-2) para nietas y sobrinas, y 1,1 (95% CI, 0,7-1,7) para políticas. Cuando el análisis se hace en familias con 2 casos de más, el RR entre hermanas e hijas se incrementa a 7,1, y el de nietas y sobrinas se incrementa a 1,7 entre las que los usan.

Se investigó si el alto riesgo que se presenta entre hermanas e hijas que usaron AO podrían ser debidas a exposición a altas dosis de estrógenos y progestágenos. Se examinó la relación entre riesgo de Ca de mama y los años expuestos a fórmulas de alta y bajas dosis. A partir de 1975 se empezaron a comercializar con bajas dosis (50 µg de etinil-estradiol y 1 mg o menos de progestágeno), por lo que se utilizará esta fecha como punto de corte. No se ha encontrado asociación entre el uso después de 1975 y Ca de mama en ninguna categoría. El riesgo de Ca de mama en mujeres que usaron AO previo a 1975 en familiares de primer grado con Ca mama aumentó (RR 3,3), pero no entre los de segundo grado (RR 1,3) o políticas (RR 1,2). El elevado riesgo entre familiares de primer grado no se veía influenciado por el tiempo de consumo previo a 1975, pero este riesgo persistía durante más de 10 años después de su último uso.

Este seguimiento podría tener un sesgo ya que en mujeres con historia familiar se realizan más mamografías de *screening* que las familiares políticas. El número de mamografías era ligeramente superior entre las que usaban AO que entre las que no. Después de ajustar por el número total de mamografías, el RR entre mujeres con historia familiar de 1^{er} grado y uso de AO pre 75 disminuyó pero mantenía la significación estadística.

Los resultados sugieren que el uso de AO en mujeres con fuerte historia familiar de Ca de mama incrementa el riesgo de cáncer de mama. Las hermanas e hijas del probando que hayan usado alguna vez AO tienen aumentado el riesgo más de 3 veces en relación con mujeres con similar parentesco que no lo hayan tomado nunca. Este incremento se hace mayor cuando se analizó en familias de alto riesgo. El riesgo era más pronunciado entre mujeres con parentesco de primer grado con historia de cáncer de mama que usaron AO antes de 1975. La media de edad entre las que lo tomaron después de 1975 era sólo de 43 años.

La falta de evidencia de un aumento del riesgo en parientes de 2^o grado puede deberse a la juventud de estas mujeres (la media de edad en las nietas era de 45,3 años).

Es el primer estudio que examina la asociación entre el uso de AO y el riesgo de Ca de mama en el contexto de un estudio familiar multigeneracional. Previamente se recomendaba a las mujeres con mutaciones BCRA1 o BCRA2 considerar el uso de AO para reducir el riesgo de Ca de ovario. Un estudio reciente sugiere que el uso de AO pueden incrementar el riesgo de Ca mama en portadoras de BCRA1 o BCRA2 más que en las no portadoras. Este estudio en familias de alto riesgo sugiere que mujeres con fuerte predisposición genética pueden tener incrementado el riesgo de Ca mama con el uso de AO. La prevención del cáncer de ovario es deseable debido a su alta malignidad y a la dificultad de detección temprana; pero hay que tener en cuenta que en estas familias de alto riesgo el riesgo de Ca de mama es mayor.

Destaca la alta tasa de participación familiar (>93%) después de un largo seguimiento con una media de 35 años.

La prevalencia del uso de AO se ha incrementado, sobre todo en mujeres jóvenes, también la duración total del consumo, junto con los cambios en las concentraciones de estrógenos y progestágenos dificulta el análisis sobre el incremento del cáncer de mama. Un metaanálisis que recoge datos de más de 50 estudios encuentra un RR asociado al actual uso de AO de sólo 1,24 (95% IC, 1,15-1,33) y este riesgo desaparece a los 10 años tras finalizar su uso^{1,2}. Como la mayoría de las mujeres que utilizan AO son mujeres jóvenes esto representa un ligero incremento del riesgo. Estos datos no se pueden extrapolar a poblaciones con historia familiar de Ca mama.

Se comparó el tiempo de supervivencia del Ca mama entre las que han usado AO y las que no, sin ser estadísticamente significativa. Además, el RR de Ca mama asociado al uso de AO entre las mujeres políticas es comparable con el de la población general.

Existe la posibilidad de que influyeran cambios en el seguimiento. Mujeres que toman AO y tienen historia familiar de Ca mama se realizan más frecuentemente mamografías y por ello se detectan más Ca mama. Se intentó evitar ajustando el uso pre y post 75 para el total de mamografías realizadas. En este modelo el riesgo entre mujeres con parentesco de primer orden que usaron AO antes de 1975 era atenuado (RR 2,4 vs 3,3) pero seguía incrementado. Así que el seguimiento no parece afectar las observaciones.

En resumen, mujeres con historia familiar de primer grado de cáncer de mama que usaron AO antes de 1975 tenían un incremento significativo del riesgo de Ca de mama. No se observaron diferencias en

el riesgo en mujeres que los usaron después de 1975 en pacientes de 1^{er} grado, 2^o grado o mujeres políticas. En mujeres con un parentesco de primer grado con historia familiar de Ca mama usaron AO después de 1975 el RR es poco valorable. Mujeres con historia familiar de 1^{er} grado de Ca de mama y exposición a AO deberán ser vigiladas adecuadamente con técnicas de *screening* de Ca mama.

CONCLUSIONES

La falta de evidencia de un aumento del riesgo en parientes de 2^o grado puede deberse a la juventud de estas mujeres (la media de edad de las nietas era de 45,3 años) y esto podría limitar la fuerza de este estudio.

La media de edad entre las mujeres que tomaron AO después de 1975 era sólo de 43 años, y teniendo en cuenta que la edad es un factor de riesgo de gran peso habría que hacer un estudio posteriormente para ver cuál ha sido la evolución. Este hecho nos trae un nuevo interrogante: ¿qué pasará con los AO de bajas dosis en unos años? Se necesitan más estudios que investiguen la asociación entre fórmulas actuales de AO y riesgo de Ca mama en estas mujeres de alto riesgo.

En este estudio se ha valorado tanto el sesgo de memoria aplicando tablas ponderadas como el de mayor uso en técnicas de *screening* entre las consumidoras de AO, quizás este último habría que valorarlo en un mayor tiempo de evolución.

Hay decisiones que los clínicos tenemos que tomar valorando los riesgos y los beneficios, en este caso se valorarían los beneficios en el control de la natalidad y la disminución del riesgo de Ca de ovario, pero en el lado negativo tenemos el riesgo aumentado de Ca de mama en mujeres con gran predisposición genética. El uso de AO debe ser orientado a cada paciente de forma individualizada teniendo en cuenta su riesgo de Ca de mama y ovario y teniendo en cuenta los factores beneficiosos de los AO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burke, W. Oral contraceptives and breast cancer: A note of caution for high-risk women. *JAMA* 2000; 284 (14): 1837-8.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.