

Los niveles elevados de estrógenos y testosterona se asociaron a mayor riesgo de cáncer de mama.

Elevated Serum Estradiol and Testosterone Concentrations are associated with a high risk for Breast Cancer.

Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, et al. Ann Intern Med. 1999; 130: 270-277.

Objetivo

Evaluar la hipótesis que las concentraciones séricas de estradiol y testosterona pueden predecir un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Diseño

Estudio caso-control anidado* en un estudio prospectivo de cohorte diseñado para evaluar fracturas osteoporóticas.

Lugar

Cuatro centros clínicos en EE.UU.

Participantes

97 casos de cáncer de mama en mujeres mayores de 64 años sin tratamiento de reemplazo estrogénico, y 244 controles seleccionados al azar de la misma cohorte de pacientes.

Evaluación de factores de riesgo

Los participantes respondieron a un cuestionario al momento de la inclusión evaluando diversos factores de riesgo, entre ellos los relacionados con cáncer de mama.

Fuente de Financiamiento: En parte por el Instituto Nacional de Salud Pública y el U.S. Army Medical Research.

Medición de resultados principales

Los casos de cáncer de mama fueron identificados por revisión de las historias clínicas. Se midieron las concentraciones de hormonas sexuales al momento de la inclusión en el estudio.

Resultados principales

La incidencia de cáncer de mama en el grupo de pacientes con menores niveles séricos de estradiol biodisponible y testosterona libres fueron 0,4 / 1000, mientras que en el grupo con mayores niveles séricos de dichas hormonas fue de 6,5 / 1000. Comparando con el grupo de menor nivel sérico, el riesgo relativo para desarrollar cáncer de mama en el grupo con niveles más altos de estradiol biodisponible fue de 3,6 (IC 95%: 1,3 - 10,0) y en el de niveles altos de testosterona de 3,3 (IC 95% 1,1 - 10,3).

Conclusiones

Los niveles séricos de estradiol biodisponible y testosterona parecen jugar un papel en el desarrollo de cáncer de mama. La medición de niveles séricos de estradiol biodisponible y testosterona podrían ser utilizados para estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

COMENTARIO

Este trabajo, dentro de un estudio epidemiológico prospectivo de fracturas osteoporóticas, fue realizado para evaluar algo distinto a lo inicialmente pensado, el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

El trabajo presenta ciertas limitaciones: inexplicablemente no fue reportado el status de receptores estrogénicos en las pacientes identificadas como portadoras de cáncer de mama, siendo éste uno de los principales factores de riesgo de uso clínico en el manejo de esta enfermedad. Si el estudio pretendía evaluar el riesgo de desarrollar cáncer de mama, una correlación entre niveles séricos de hormonas sexuales y status de receptores estrogénicos hubiese podido aportar una información muy valiosa desde el punto de vista biológico. Tampoco se efectuaron mamografías al momento de inclusión en el estudio de cohorte, que hubiese sido un requerimiento indispensable para cualquier estudio prospectivo de cáncer de mama bien diseñado. También resulta curioso que no se haya hecho el esfuerzo de recabar la información de mamografías que seguramente estas mujeres, siendo pacientes añosas, tendrían como control anual.

Este estudio no intenta explorar que es lo que sucede en las mujeres premenopáusicas y contestar esta pregunta sería extremadamente importante. Sabemos que el cáncer tarda probablemente décadas en desarrollarse, por lo tanto sería muy interesante evaluar prospectivamente que sucede en este grupo para, eventualmente, efectuar alguna intervención a fin de reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Básicamente este estudio reporta que los niveles elevados de estradiol biodisponible (porcentaje de estradiol no unido a la globulina transportadora de hormonas sexuales SHBG), y de testosterona libre, se asocian a un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama.

Estrona, estrona sulfato, testosterona total, dehidroepiandrosterona y androstenediona no se asociaron con un aumento del riesgo de cáncer de mama. En 1998 Hankinson et al.² reportaron en el Journal of The National Cancer Institute hallazgos que ligaban fuertemente a los niveles de estradiol, estrona, dehidroepiandrosterona, y estrona sulfato con un aumento del riesgo de cáncer de mama. Llamativamente, el estradiol biodisponible y la testosterona no se asociaron con un aumento del riesgo de cáncer de mama, es decir, exactamente lo opuesto que en el estudio que estamos analizando. Al margen de las diferencias técnicas en las mediciones de los niveles hormonales, es im-

portante resaltar que muchas veces resulta difícil sacar conclusiones de estudios retrospectivos, y muchas veces generan más preguntas que respuestas.

Este no es el primer estudio que reporta un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama asociado a niveles séricos aumentados de estradiol, sin embargo curiosamente si es uno de los primeros en reportar que el aumento de niveles de testosterona libre también se asocia con un riesgo aumentado de cáncer de mama. Otros estudios habían reportado aumentos de riesgo concomitantes con aumento de niveles de testosterona pero esta variable no era independiente del aumento del riesgo asociado con el producido por niveles elevados de estradiol. Esto era razonable bajo la hipótesis de que la testosterona podría aumentar el riesgo indirectamente siendo una fuente de estradiol por conversión periférica. Sin embargo este estudio demuestra que el aumento del riesgo asociado a la testosterona es independiente del producido por estradiol. Todo esto es más confuso si recordamos que los andrógenos fueron usados en algún momento como terapia en el cáncer de mama, y actualmente son recomendados como cuarta línea hormonal (cuando todo lo demás falla). Creo que habría que intentar reproducir los datos en un estudio prospectivo bien diseñado antes de concluir que la testosterona es un factor de riesgo importante e independiente del estradiol para desarrollar cáncer de mama. Podríamos asumir que los niveles de hormonas sexuales femeninas se asocian con aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, sin embargo los datos de la literatura no son suficientemente claros para sugerir que hormona u hormonas deben ser medidas; los datos para la testosterona son aun más confusos, no creo que haya evidencia firme que indique que la testosterona aumentada es un factor de riesgo independiente para desarrollar cáncer de mama. Pero los problemas no terminan aquí aún asumiendo que los niveles de estradiol se asocian con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, no queda claro que se puede hacer con esa información. Los autores sugieren que la medición de los niveles de hormonas sexuales puede ser beneficioso para detectar la población con riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama para eventualmente iniciar tratamiento antiestrogénico. El diseño de este estudio no intenta contestar a la pregunta de si se deberían o no medir los niveles de estrógenos en la población general para detectar un subgrupo de individuos con riesgo aumentado, para contestar a esa pregunta habría que haberla formulado a priori y haber diseñado un estudio prospectivo para contestarla.

Dr. Roberto J. Bitton

Oncólogo Clínico. Coordinador, Programa de Oncología Clínica, ELEA .

Referencias

1. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. JNCI 1995, Vol 87: 190-197.
2. Hankinson SE, Willet WC, Manson JE, et al. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. JNCI 1998, Vol 90: 1292-1299.
3. Colditz GA. Relationships between estrogen levels, use of hormone replacement therapy and breast cancer. JNCI 1998, Vol 90: 814-823.

EOPs

Convulsiones febriles

Caso clínico

Me consulta la mamá de una niña de tres años de edad sin antecedentes de importancia. Me cuenta que, estando de viaje y durante un episodio febril, su hija presentó pérdida de conocimiento y "sacudidas" de todo el cuerpo. Fue vista por un médico del lugar (luego de que el episodio había cesado) quien diagnosticó convulsión febril. A su regreso a Buenos Aires, consultó con su pediatra quien indicó electroencefalograma y consulta neurológica. El neurólogo prescribió diazepam ante cada episodio febril. La mamá me consulta preocupada y quiere saber si estoy de acuerdo con la conducta que le sugirieron y cuál es el riesgo de que su hija vuelva a tener un episodio.

Decidí realizar una búsqueda para lo cual construí las preguntas con una anatomía tal que me facilitara encontrar bibliografía.

Preguntas que generó la paciente:

1. ¿En un niño que presenta un episodio de convulsión febril simple (población), ¿qué factores (exposición) determinan (o están asociados con) recurrencia (resultado)?

2. ¿En un niño que presenta un episodio de convulsión febril (población), ¿el tratamiento con diazepam (tratamiento) durante los episodios febriles, reduce el riesgo de recurrencias (resultado)?

Búsqueda bibliográfica en MEDLINE

Se realizó una búsqueda en PUBMED utilizando "filtros metodológicos" (Queries) para obtener resultados específicos. Se empleó como término MeSH "convulsión febril" y se buscaron artículos de pronóstico y tratamiento. Además se buscó si había metaanálisis publicados. Debemos recordar que las búsquedas para responder preguntas "prácticas" distan de ser búsquedas sistemáticas. Es el lector quien debe juzgar si por la metodología empleada hay riesgos de haber perdido trabajos que respondan mejor la/s preguntas generadas.

Las convulsiones febriles

Las convulsiones febriles típicas ocurren en niños entre 6 meses y 5 años. La prevalencia es del 3 al 4%. Cuanto mayor es la temperatura, mayor es la probabilidad de desarrollar una convulsión febril. Siempre debe considerarse la posibilidad de una infección intracraneal (encefalitis o meningitis). Si hubiera déficit neurológico luego del episodio, o el niño estuviera somnoliento; debe sospecharse que el evento en cuestión no es una convulsión febril típica. Si el niño se recupera rápidamente luego de un breve episodio de convulsiones generalizadas que ocurren durante un episodio febril, no se requiere la internación ni la realización de estudios complementarios.

El riesgo de un segundo episodio de convulsión febril es del 25 al 30%.

Las convulsiones febriles simples (aún las recurrentes) no aumentan el riesgo de que el niño muera, quede con daño cerebral o desarrolle epilepsia o trastornos en el aprendizaje (cita del BMJ).

Sin embargo, existen ciertos factores que sí aumentan el riesgo de desarrollar epilepsia: convulsiones febriles que duran más de 15 minutos, más de dos episodios en el mismo día, historia familiar de epilepsia o presencia de daño neurológico previo.

Dado el excelente pronóstico de las convulsiones febriles, y que en el subgrupo de riesgo no está demostrado que el tratamiento prevenga subsecuentes convulsiones no febriles; la única indicación de tratamiento sería prevenir la recurrencia. La peor consecuencia de las convulsiones febriles recurrentes es el temor que experimentan los padres.

Resumen de trabajos encontrados y seleccionados

1. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illness to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329:79-84.

Objetivo: evaluar si la administración de diazepam durante un episodio febril en niños con antecedentes de convulsiones febriles reduce el riesgo de recurrencia.

Población estudiada: 406 niños de Estados Unidos con una edad promedio de dos años (rango 6 meses a 5 años) que hubieran tenido al menos un episodio de convulsión febril de cualquier tipo. Se excluyeron niños con historia de convulsiones no febriles.

Diseño e intervención: estudio aleatorizado doble ciego en el cual se administraba diazepam (0.33 mg/kg. cada 8 horas) o placebo durante el curso de la enfermedad febril. Se realizó análisis por intención de tratar y por tratamiento recibido.

Medición de resultados: el resultado principal fue la ocurrencia de una nueva convulsión febril reportada por los padres. También se realizó un análisis de sobrevi-

da (tiempo hasta la primera recurrencia). En el análisis por intención de tratar se observó una reducción del 44% en el riesgo de recurrencias por persona-año en el grupo diazepam (RR 0.56-IC 95% 0.38-0.81). Un 39% de los niños en el grupo diazepam presentó efectos adversos moderados (ataxia, letargo o irritabilidad) fueron los más frecuentes). El análisis por tratamiento recibido, mostró una reducción del riesgo del 81% (RR 0.18- IC 95% 0.09-0.37).

Conclusión: la administración de diazepam durante un episodio febril reduce el riesgo de recurrencias de convulsiones febriles en niños con antecedentes.

2. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures; a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr*, 1994; 124:4: 574-84.

Objetivo: reevaluar la relación entre factores de riesgo para recurrencia de convulsiones febriles luego de un primer episodio.

Población y métodos: se realizó el reanálisis de los datos individuales de cinco estudios de seguimiento que evaluaron los factores de riesgo de recurrencia de convulsiones febriles u ocurrencia de un episodio de convulsiones complejas en niños previamente sanos y libres de tratamiento. Se analizaron los datos de 2496 niños con 1410 episodios de convulsiones recurrentes (32% tuvo una, el 15% tuvieron dos y 7% tuvieron tres recurrencias luego del primer episodio), 7% tuvo una convulsión compleja.

Resultados: los factores que se asociaron con mayor riesgo de recurrencia fueron la edad (entre los 12 y 24 meses). Luego de la primera recurrencia, el riesgo de un nuevo episodio se duplica y luego de una segunda recurrencia es 2.5 veces mayor. La historia de convulsiones febriles o no febriles en un familiar de primer grado se asocia con el riesgo de recurrencias así como la ocurrencia de convulsiones con temperaturas bajas. El comienzo a edades tempranas (menos de 12 meses), historia familiar de convulsiones no febriles y una primera convulsión parcial se asociaron con un aumento del riesgo de convulsiones complejas. Los estudios que incluyeron niños hospitalizados encontraron mayor tasa de recurrencia que los realizados en la población general. Estas diferencias no se pudieron explicar por la presencia o no de los factores de riesgo estudiados.

Conclusiones: la presencia de determinados factores de riesgo puede predecir mayor riesgo de recurrencia de convulsiones febriles.

Comentario

Las convulsiones febriles simples o típicas constituyen una experiencia angustiante para los padres. Sin embargo, no entrañan un riesgo en sí mismas para la salud del niño. Por lo tanto, el objetivo de prevenirlas con diazepam sería evitar el desagradable momento para las personas que presencian el episodio. En el primer estudio que se resumió, la eficacia del diazepam para prevenir las recurrencias parece ser incuestionable. Sin embargo, sólo un 60% de los niños incluidos presentaron convulsiones febriles simples (que por otro lado constituyen más del 90% de las que atenderá un médico de atención primaria) por lo que su eficacia en las convulsiones típicas es probable que sea menor. Este punto compromete la validez externa del estudio. En algunos trabajos que investigaron efectividad, se observó que la misma puede verse deteriorada ya que muchas veces la primera manifestación de la enfermedad febril es la convulsión con lo que "se llega tarde" a la administración de la droga. A pesar de que en el trabajo no se reportaron efectos adversos categorizados como "severos", no parece despreciable que un 39% de los niños haya presentado ataxia, letargo, irritabilidad, lenguaje incomprendible, hiperactividad o insomnio; síntomas estos que pueden dificultar la evaluación clínica de un niño febril en especial si es muy pequeño. Aun asumiendo la eficacia reportada por los autores, se deberían seleccionar a aquéllos niños con mayor riesgo de recurrencias para que el impacto clínico de la intervención fuera mayor; siempre teniendo en cuenta que en convulsiones simples el objetivo del tratamiento es evitar el mal rato para los padres.

Conclusión

Se podría concluir, de acuerdo con la evidencia hallada, que el diazepam parece ser eficaz para prevenir las recurrencias administrado durante un episodio febril (si bien debemos tener en cuenta algunas observaciones realizadas en el comentario). No obstante, para que esta intervención sea efectiva, debería emplearse selectivamente en pacientes con mayor riesgo de recurrencia y discutiendo claramente con los padres el objetivo del tratamiento y el excelente pronóstico de la afección de su hijo.

Dra. Karín Kopitowski

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.