

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Vaginal estrogen use in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of recurrence and mortality risks”**

(Uso de estrógenos vaginales en sobrevivientes de cáncer de mama: revisión sistemática y metaanálisis sobre riesgos de recurrencia y mortalidad)

Nombre revisor: Fiamma García Sánchez. Hospital General de Villalba

**1. - Artículo Original:**

Beste ME, Kaunitz AM, McKinney JA, Sanchez-Ramos L. Vaginal estrogen use in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of recurrence and mortality risks. Am J Obstet Gynecol. 2025 Mar;232(3):262-270.e1.  
doi: 10.1016/j.ajog.2024.10.054. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39521301.

**2.- Resumen del Artículo:**

**2.1 Introducción:**

Más de 4 millones de mujeres en EE. UU. sobreviven al cáncer de mama. Muchas desarrollan síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) como consecuencia de tratamientos (quimioterapia, cirugía ovárica, inhibidores de aromatasa), causando síntomas como atrofia vaginal, dispareunia y disminución de calidad de vida.

Los estrógenos vaginales son efectivos para tratar estos síntomas, pero su uso es controvertido en esta población debido al temor de estimular tejido mamario residual y aumentar el riesgo de recurrencia o mortalidad.

El objetivo del estudio es evaluar si el uso de estrógenos vaginales en mujeres con antecedentes de cáncer de mama está asociado con un aumento en la recurrencia del cáncer, la mortalidad específica por cáncer de mama y la mortalidad global.

**2.2 Metodología**

El artículo es una revisión sistemática según PRISMA y el manual Cochrane. Se utilizaron múltiples bases de datos: PubMed, EMBASE, Google Scholar, CINAHL, etc. Se incluyeron 8 estudios observacionales con un total de más de 60,000 pacientes.

Han realizado una evaluación de calidad con la escala de Newcastle-Ottawdica (todos los estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo). Se han calculado odds ratios (OR) con modelos de efectos aleatorios.

Se empleó el índice de fragilidad (FI) para medir la robustez de los resultados.

### **2.3 Resultados:**

De un total de 5522 artículos identificados en la búsqueda, solo 8 estudios observacionales cumplieron con los criterios de inclusión para el metaanálisis. Todos fueron estudios retrospectivos realizados en diversos países como Estados Unidos, Reino Unido, Suecia, Dinamarca y Australia, con un total de más de 60,000 pacientes. No se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados.

#### **1. Riesgo de recurrencia de cáncer de mama**

- 6 estudios (n = 24,060 pacientes).
- 4,494 pacientes usaron estrógenos vaginales; 19,566 no los usaron.

Resultados:

- La tasa de recurrencia fue 11.6% en usuarias de estrógenos vaginales (520/4494) frente a 15.8% en no usuarias (3086/19,566).
- El odds ratio (OR) fue 0.48 (IC 95%: 0.23–0.98), con un P = 0.04, indicando una reducción estadísticamente significativa del riesgo de recurrencia.
- Sin embargo, el índice de fragilidad fue bajo (FI = 1), lo que significa que cambiar el resultado de solo un evento podría alterar la significación estadística.
- La heterogeneidad fue muy alta ( $I^2 = 95.8\%$ ), lo que sugiere diferencias importantes entre los estudios.
- El intervalo de predicción (PI) fue amplio (0.05 a 4.96), reflejando incertidumbre sobre la aplicabilidad futura.

#### **2. Mortalidad específica por cáncer de mama**

Datos:

- 4 estudios (n = 61,695 pacientes).
- 3,579 pacientes usaron estrógenos vaginales; 58,116 no los usaron.

Resultados:

- La mortalidad específica por cáncer fue 8.0% en usuarias (285/3579) frente a 11.8% en no usuarias (6885/58,116).
- OR: 0.60 (IC 95%: 0.18–1.95); P = 0.41 → no estadísticamente significativo.

- Heterogeneidad extrema ( $I^2 = 98.1\%$ ).
- El intervalo de predicción fue muy amplio (0.01 a 34.69), indicando gran variabilidad y poca certeza.
- El índice de fragilidad inverso (RFI = 69) fue alto, lo que sugiere estabilidad del resultado no significativo.

### 3. Mortalidad general

Datos:

- 5 estudios (n = 59,724 pacientes).
- 4,684 usuarias; 55,040 no usuarias.

Resultados:

- Mortalidad total: 17.2% en usuarias (806/4684) vs 23.4% en no usuarias (12,869/55,040).
- OR: 0.46 (IC 95%: 0.42–0.49);  $P < 0.01$  → estadísticamente significativo.
- Heterogeneidad muy baja ( $I^2 = 0\%$ ).
- Intervalo de predicción estrecho (0.40–0.51), lo que indica consistencia entre estudios.
- Fragilidad estadística moderada (FI = 16), lo que aporta robustez al hallazgo.

Implicación clínica:

- Todos los estudios mostraron consistentemente una reducción en la mortalidad general en usuarias de estrógenos vaginales.
- Este resultado fue el más sólido del metaanálisis y, aunque no implica causalidad, sugiere que el uso de estrógenos vaginales podría estar vinculado a mejores desenlaces generales de salud, probablemente influenciado por un “sesgo del usuario sano”.

No se encontró evidencia de que el uso de estrógenos vaginales aumente la recurrencia o mortalidad.

Las diferencias en edad, estadio tumoral y comorbilidades sugieren posible sesgo de selección: mujeres más saludables y con mejor pronóstico eran más propensas a recibir tratamiento.

Dos estudios (Agrawal y Cold) insinuaron mayor riesgo de recurrencia con uso concomitante de inhibidores de aromatasa y estrógenos vaginales.

Sin embargo, otros estudios (McVicker y Sund) no encontraron esta asociación.

Como limitaciones del estudio encontramos que todos los estudios incluidos son observacionales (no hay ensayos clínicos aleatorizados).

Heterogeneidad alta en varios análisis.

### **3.- Discusión y conclusiones:**

Estos hallazgos apoyan el uso cuidadoso de estrógenos vaginales de baja dosis en sobrevivientes de cáncer de mama, especialmente cuando los tratamientos no hormonales fallan.

Coincide con la postura de ACOG (2021): puede considerarse tras discusión informada con la paciente y su oncólogo, especialmente si no está recibiendo inhibidores de aromatasa.

Se prefiere el uso de formulaciones que mantengan niveles séricos de estradiol < 20 pg/mL.

Hay una escasa información sobre dosis, duración y formulación específica de los estrógenos usados y una posible subestimación de riesgos por sesgos inherentes a los estudios.

El uso de estrógenos vaginales no parece aumentar el riesgo de recurrencia ni de mortalidad en mujeres con antecedente de cáncer de mama.

Aunque los datos ofrecen tranquilidad cautelosa, se necesitan ensayos clínicos controlados para obtener evidencia definitiva. Mientras tanto, las decisiones deben individualizarse y tomarse de manera compartida con la paciente y su equipo médico.