HORMONAS SEXUALES Y GLIOMAS: ¿FACTOR DE RIESGO O TERAPIA EMERGENTE?

Perez de Arrilucea Santos, Maialen.

Sánchez Refoyo, Flor de Luz.

Hospital Universitario de Araba (Vitoria - Gasteiz).

INTRODUCCIÓN.

Los gliomas son un tipo de tumor cerebral primario que se origina a partir de las células de soporte del tejido nervioso, denominadas células gliales y representan más de la mitad de los tumores del sistema nervioso central.

Los tumores cerebrales primarios contribuyen de manera significativa a la morbimortalidad de todos los grupos de edad. En los adultos ocupan el decimotercer lugar en frecuencia de todos los cánceres. En España, se calcula una incidencia de 8.73 por 100.000 habitantes / año en varones y 5.41 en mujeres. La distribución por sexos muestra un discreto predominio de los tumores benignos en mujeres, mientras que los malignos y las cifras globales son mayores en varones[1].

Durante las últimas décadas se ha visto incrementada la incidencia de estos tumores en los paises desarrollados, conociendo hasta la fecha dos únicos factores de riesgo probados: algunos síndromes genéticos y la exposición a radiaciones ionizantes[2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Sin embargo, los gliomas asociados a predisposición genética representan un porcentaje muy bajo, menos del 5%, siendo estos: la Neurofibromatosis tipo 1, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Von Hippel-Lindau o el de Li Fraumeni[6, 9].

Algunos estudios[9] han investigado el riesgo asociado a exposiciones químicas, agentes físicos, factores biológicos (epilepsia y tratamiento antiepiléptico) y condiciones inmunológicas (alergias y tratamiento antihistamínico, infecciones,…), sin llegar a resultados concluyentes.

OBJETIVOS.

Es bien conocido que las hormonas esteroideas influyen en el funcionamiento, desarrollo y diferenciación del cerebro. Se cree que la progesterona es producida endógenamente en el sistema nervioso central y que es responsable del normal desarrollo del mismo en diversas etapas. Existen evidencias crecientes de que las hormonas sexuales esteroideas son neuroprotectoras en una variedad de desórdenes neurológicos, incluidos el Alzheimer, el Parkinson, los accidentes isquémicos[2]…

Se piensa que esto puede ser debido a las propiedades antioxidantes de las mismas, o a la activación de vías de control de crecimiento, ya que se ha visto que las mujeres se recuperan mejor de los daños cerebrales que los hombres. Los estrógenos reducen la toxicidad del glutamato en las células gliales y aceleran el proceso de reparación después de un trauma cerebral[5].
Se ha descrito que la presencia temprana de ciclos menstruales regulares y la consecuente exposición precoz a estrógenos puede proteger frente al inicio de tumores en esta etapa de la vida. Una menarquia temprana es un marcador de maduración precoz, incluido a nivel cerebral, que supone un estrechamiento de la ventana de susceptibilidad a la neurocarcinogénesis[5, 6].

La influencia hormonal en el desarrollo de tumores cerebrales ha sido postulada en varias ocasiones, en primer lugar, porque los datos epidemiológicos describen una protección relativa frente a los gliomas de las mujeres durante la premenopausia. En segundo lugar, se han detectado receptores de estrógenos y progesterona en las células de la glia, así como en algunos gliomas. Y en tercer lugar, porque estudios experimentales han demostrado que el transplante de líneas celulares de glioblastoma en animales crecen con menor celeridad en hembras que en machos[2].

La mejor asociación conocida es la de de los meningiomas con la progesterona y sus receptores cerebrales[10]. Se sabe que los meningiomas pueden crecer durante el embarazo, que es un estado vital rico hormonalmente en progesterona. Además, la presencia de receptores de progesterona en los meningiomas lleva consigo un mejor pronóstico, con menores posibilidades de recaída. Unos receptores similares se han encontrado en los gliomas. Estos son los denominados receptores de progesterona α y β. Los receptores α son los predominantes en los meningiomas, mientras el subtipo β es el más encontrado en los gliomas (Figura 1).

El objetivo de nuestra revisión bibliográfica se centra en describir la relación encontrada entre las hormonas sexuales y el desarrollo de gliomas cerebrales, y valorar si en los estudios se contempla el tratamiento hormonal como alternativa a la cirugía, quimioterapia y radioterapia en la búsqueda de alternativas terapeúticas, dado el infausto pronóstico de estos tumores cerebrales.

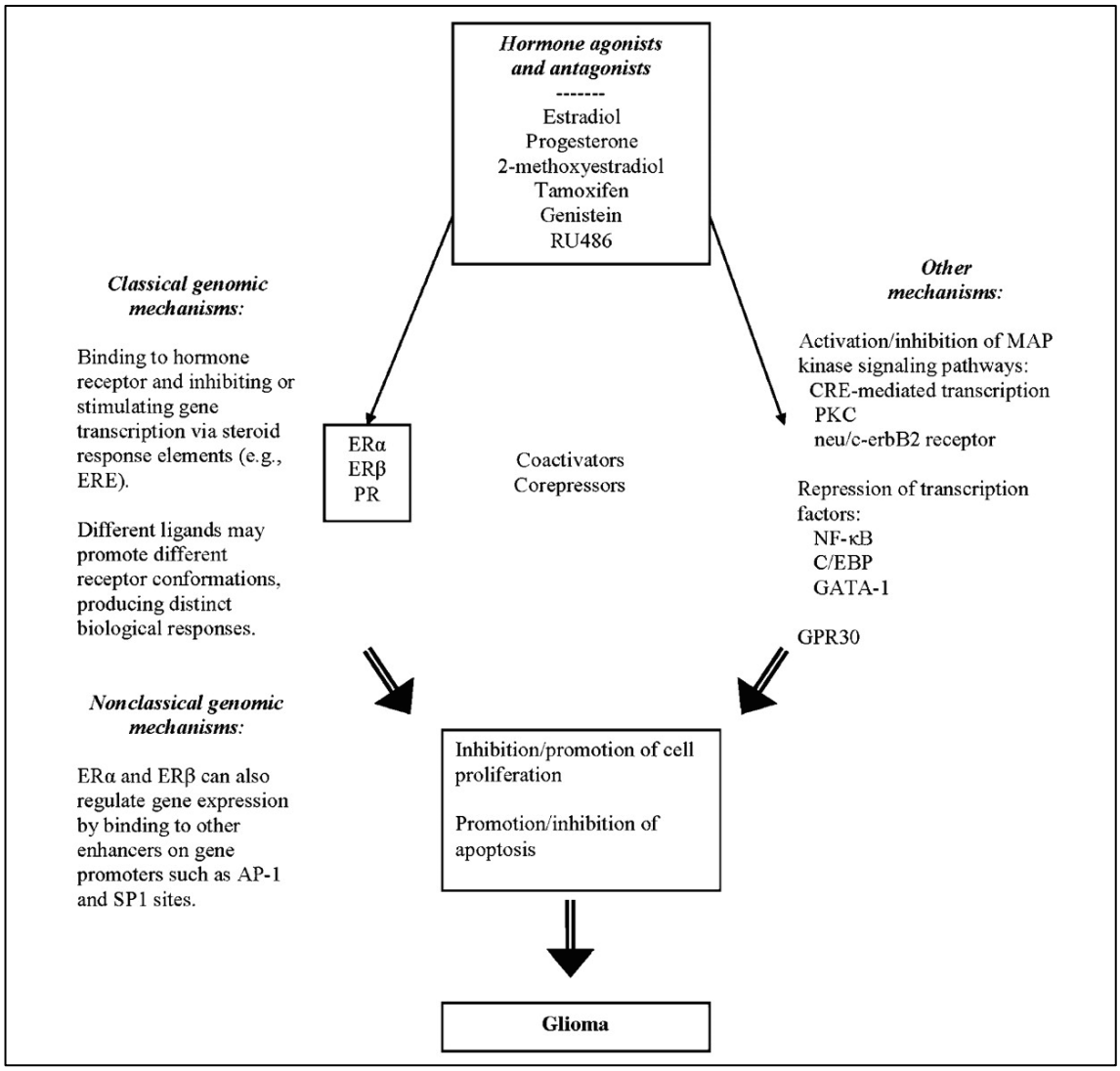

Figura 1. Esquema indicativo de las posibles vías a través de las cuales los agonistas y antagonistas de las hormonas esteroideas juegan un papel en el desarrollo de los gliomas[2].

METODOLOGÍA.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando las palabras clave: GLIOMA OR MENINGIOMA OR BRAIN TUMORS AND HORMONAL CONTRACEPTIVES OR HORMONAL REPLACEMENT THERAPY OR STEROIDS. Los estudios identificados fueron considerados válidos si: (1) incluían estudios epidemiológicos o series de casos de gliomas y/o meningiomas; (2) el diagnóstico de este tipo de tumores se había realizado mediante confirmación histológica; (3) los estudios definían el concepto de hormonas esteroideas aunque fuese de forma heterogénea; (4) se recogía la exposición a hormonas exógenas en forma de anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva, tratamientos de fertilidad o tratamiento hormonal con este tipo de sustancias para otros problemas ginecológicos y (5) existía información sobre la exposición a hormonas endógenas relacionada con los eventos reproductivos (edad de menarquia, estatus pre/postmenopaúsico, edad de menopausia, tipo de menopausia (natural o inducida), antecedente de histerectomía (con o sin ooforectomía), número de hijos, edad de primer embarazo, lactancia,….)

No fueron considerados válidos aquellos artículos que reportaban casos concretos de gliomas o tumores cerebrales o aquellos en los que la anatomía patológica final fue diferente a glioma o meningioma. Nuestra búsqueda no tuvo restricciones de lenguaje o año de publicación de los estudios y se realizó entre los días 15 y 31 de julio de 2015.

Los títulos y abstracts de los estudios identificados fueron evaluados, para comprobar que cumplían los criterios de inclusión definidos, por las dos autoras de esta revisión quienes, al mismo tiempo, identificaron los trabajos duplicados y aquellas series de pacientes que se presentaron de forma repetida por el mismo grupo de autores. También se encontró información adicional en las listas de referencias de los artículos seleccionados.

Los datos fueron recogidos de manera sistematizada y fueron trasladados a una hoja de recogida de datos específicamente diseñada para este estudio.

El objetivo primario de nuestra revisión fue el de establecer la relación entre los gliomas y el antecedente de utilización de hormonas esteroideas.

RESULTADOS.

Se identificaron, mediante la búsqueda realizada, 282 abstracts. Tras una primera lectura de los 204 abstracts se rechazaron 163 artículos por no ajustarse al tema de estudio, los gliomas o meningiomas, y 41 artículos fueron descartados por duplicados. Los 78 artículos restantes fueron leídos íntegramente y, de ellos, sólo 11 cumplían los criterios de inclusión previamente expuestos (Figura 2). En la Tabla 1 se presentan los artículos seleccionados en nuestra revisión. De estos 11 artículos, 7 fueron estudios caso-control, 1 estudio de cohortes, 1 revisión sistemática, 1 meta-análisis y 1 estudio observacional prospectivo.

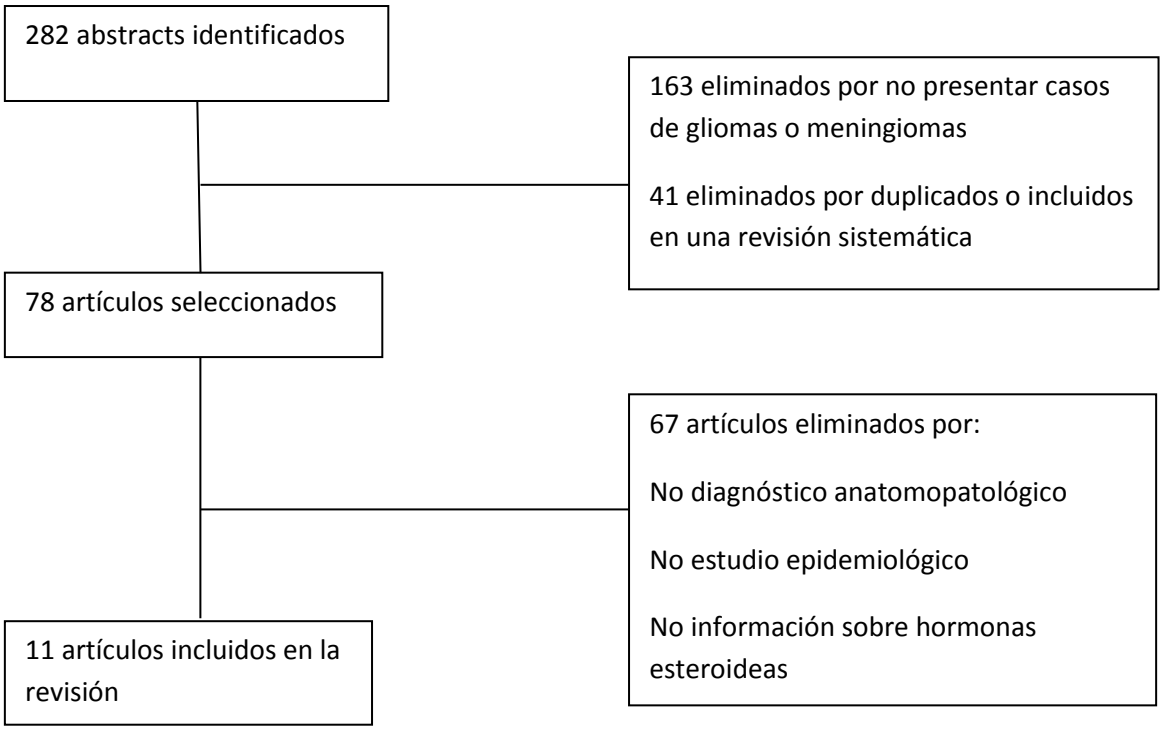

Figura 2. Artículos seleccionados y eliminados de acuerdo a las recomendaciones PRISMA.

A continuación se detallan la totalidad de las 11 publicaciones revisadas.

Autor/año	Tipo de estudio	Número de casos	Asociación con el uso de hormonas esteroideas
Schlehofer, 1999	Caso-control	1509	No
Hatch, 2005	Caso-control	363	No
Wigertz, 2006	Caso-control	293	No
Navarro Silvera, 2006	Cohortes	120	No
Wigertz, 2008	Caso-control	1532	No
Pallud, 2009	Prospectivo	11	Si
Cowppli, 2010	Revisión sistemática	5587	No
Wang, 2011	Caso-control	357	No
Qi ZY, 2013	Metaanálisis	4860	No
Krishnamachari, 2014	Caso-control	979	No
Andersen, 2015	Caso-control	317	Si

Tabla 1. Artículos incluidos en nuestra revisión.

El artículo publicado por Schlehofer et al.[9] en 1999 se centra en los antecedentes personales de los casos incluídos en el estudio (1178 casos de gliomas, 331 de meningiomas frente a 2493 controles) para analizar los posibles factores de riesgo relacionados con la aparición de estos tumores cerebrales. Estudian las condiciones de alergia y el tratamiento antihistamínico, las infecciones, la epilepsia y su tratamiento, y el papel reproductivo. En lo que refiere a las hormonas sexuales encuentran que las mujeres postmenopaúsicas, comparadas con las premenopaúsicas, tienen un incremento del riesgo de glioma, (RR de 1.62, 95% de IC 1.04 - 2.51). El uso de tratamientos hormonales (sin especificar el tipo) se asocia a reducción del riesgo (RR de 0.65, 95% de IC 0.44 - 0.96). El tipo de menopausia (natural frente a yatrógena) no influye en el riesgo; tampoco la historia reproductiva.

En 2005 Elisabeth E. Hatch et al. [3] publica un estudio multicéntrico de casos y controles donde analiza la asociación entre tumores cerebrales tipo glioma y meningioma y factores reproductivos y hormonales, sobre una base de datos de 212 casos de glioma, 151 casos de meningiomas y 436 controles. Observa que el riesgo de glioma aumentaba cuando la menarquia acontecía por encima de los 14 años (considerando ésta edad tardía, frente a los 12 años) obteniendo una OR de 1.90, con un IC al 95%: 1.09 - 3.32. También analiza la edad de primiparidad en la modificación del riesgo de glioma, obteniendo una disminución del mismo cuando se producía por debajo de los 20 años, comparado con mujeres nulíparas, con una OR de 0.43 y un IC al 95% de 0.23 - 0.83.

El uso exógeno de hormonas sexuales también se asocia a una disminución del riesgo (no variando éste con el tiempo de uso o la edad de inicio). Los aparentes efectos protectores del uso pasado de anticonceptivos hormonales sólo se obtuvieron en mujeres mayores de 50 años (OR en usuarias menores de 50 años de 1.25 con un IC al 95% de 0.67 - 2.34 frente a OR de 0.37 en usuarias mayores de 50 años con un IC al 95% de 0.20 - 0.69). En cuanto a la terapia hormonal sustitutiva los resultados no fueron estadísticamente significativos, aunque hablaban de efecto protector (uso de THS obtuvo una OR de 0.66 con un IC al 95% de 0.41 - 1.09). No encuentra asociación entre lactancia y modificación del riesgo de glioma.

En 2006 surge un estudio realizado en cuatro regiones suecas, encabezado por A. Wigertz et al. [4], que de nuevo analiza la relación entre tratamientos hormonales (anticonceptivos orales, implantes subdérmicos, inyecciones y dispositivos intrauterinos hormonales; así como tratamiento sustitutivo en la menopausia) y la modificación en la incidencia de gliomas/meningiomas. Evaluan una población de 115 casos de gliomas, 178 casos de meningiomas y 323 controles poblacionales. Para el riesgo asociado a los tratamientos hormonales en el caso de los gliomas no encuentran asociaciones destacables.

Ese mismo año un grupo de EEUU y Canadá (Stephanie A. Navarro Silvera et al. [5]) hace público el seguimiento de 89985 mujeres canadienses, con edades comprendidas entre los 40 y los 59 años, durante un periodo de 16.4 años, y observa 120 casos incidentes de glioma, obteniendo información acerca de la exposición a hormonas exógenas y endógenas y el riesgo de presentar un glioma. Una menarquia por encima de los 13 -14 años se asocia a un incremento del riesgo del 64% (IC al

95%: 1.01 - 2.65) mientras su presentación en mayores de 14 años elevó el riesgo un 66% (IC al 95%: 0.86 - 3.20). No obtuvo conclusiones significativas respecto al uso de anticoncepción hormonal o terapia hormonal sustitutiva. Sí un incremento del riesgo de glioma en aquellas mujeres que tuvieron su primer hijo con una edad superior a los 30 años (del 32% con un CI al 95%: 0.69 - 2.50).

Apenas dos años después, en octubre de 2008, A. Wigertz et al[11]. publica un nuevo estudio de casos y controles, cuyo objetivo es añadir el factor etario en el riesgo de desarrollar un glioma o meningioma con determinados factores reproductivos. Se basa en 626 casos de gliomas, 906 casos de meningiomas y 1774 controles e incluye mujeres de 18 a 69 años. En el caso de los gliomas no encuentra asociación entre edad de menarquia y riesgo de glioma hasta que lo analiza pormenorizadamente en grupos de edad, viendo una elevación del riesgo cuando la menarquia se producía por encima de los 14 años sólo en las mujeres con glioma diagnosticado antes de los 50 años, sin ser este resultado estadísticamente significativo (OR de 1.3 con un IC al 95%: 0.8 - 2.0). Encuentra una protección relacionada con la paridad que tampoco es estadísticamente significativa y que sólo se evidencia en menores de 50 años (OR de 0.7 con un IC al 95%: 0.5 - 1-0). Un llamativo resultado de este estudio es la relación encontrada entre la duración de la lactancia y el riesgo de glioma, que sí muestra resultados estadísticamente significativos: las mujeres con lactancias prolongadas, superiores a 36 meses presentaron una OR de 2.2 (IC al 95%: 1.3 - 3.9) frente a aquellas con lactancias inferiores a 3 meses, en las que no se modifica el riesgo. Analizando en grupos etarios, sólo obtiene resultados concluyentes en mujeres mayores de 50 años al diagnóstico de glioma (OR de glioma con lactancia superior a 36 meses de 2.7 con un IC al 95%: 1.2 - 6.0).

En 2009 Johan Pallud et al.[12] realiza un estudio observacional en 11 gestantes con gliomas, diagnosticados pregestacionalmente. Se propone como objetivo cuantificar la variación del crecimiento tumoral secundario a los cambios inducidos por el embarazo. Esta medición la realiza mediante RMN, analizando la velocidad de expansión del diámetro radiológico tumoral en sucesivas pruebas de imagen. Observa que la velocidad de crecimiento tumoral se vé significativamente incrementada durante el embarazo (en el 75% de los casos), dando lugar a incremento de la clínica (40% de los casos presentan convulsiones) y motivando el adelanto de tratamientos oncológicos en el postparto precoz (en el 25 % de los casos).

Cowppli - Bony et al.[6] realiza en 2010 una revisión sistemática de 20 artículos publicados en PubMed de estudios de casos y controles y cohortes, de gliomas y meningiomas que analizaban el papel de las hormonas sexuales en el desarrollo de estos tumores cerebrales (Figura 3). Respecto a los gliomas, encuentra 15 estudios, con 5587 casos: 9 analizaban el papel de los anticonceptivos orales, 8 el de la THS en mujeres postmenopaúsicas, y 13 el papel de las hormonas endógenas. En 7 de los estudios se concluía que los anticonceptivos orales reducían el riesgo de glioma llegando a la significación estadística en 2 de ellos (en uno de ellos se añadía que el uso actual era más protector que el uso pasado, y que cuanto mayor era el tiempo de uso, menor el riesgo, sin llegar en esta conclusión a la significación estadística). En todos los estudios excepto en uno encuentra un moderado descenso del riesgo en las mujeres postmenopaúsicas usuarias de THS frente a las no usuarias, beneficio equiparable en proporción al obtenido en las usuarias de anticonceptivos. Sin embargo no se encontraron diferencias con el tiempo de uso ni con la edad de inicio del tratamiento hormonal. En cuanto al papel de las hormonas endógenas, se evalua la influencia de la edad de menarquia, de menopausia y el papel del embarazo y la lactancia, encontrando resultados contradictorios o no significativos en todos los casos.

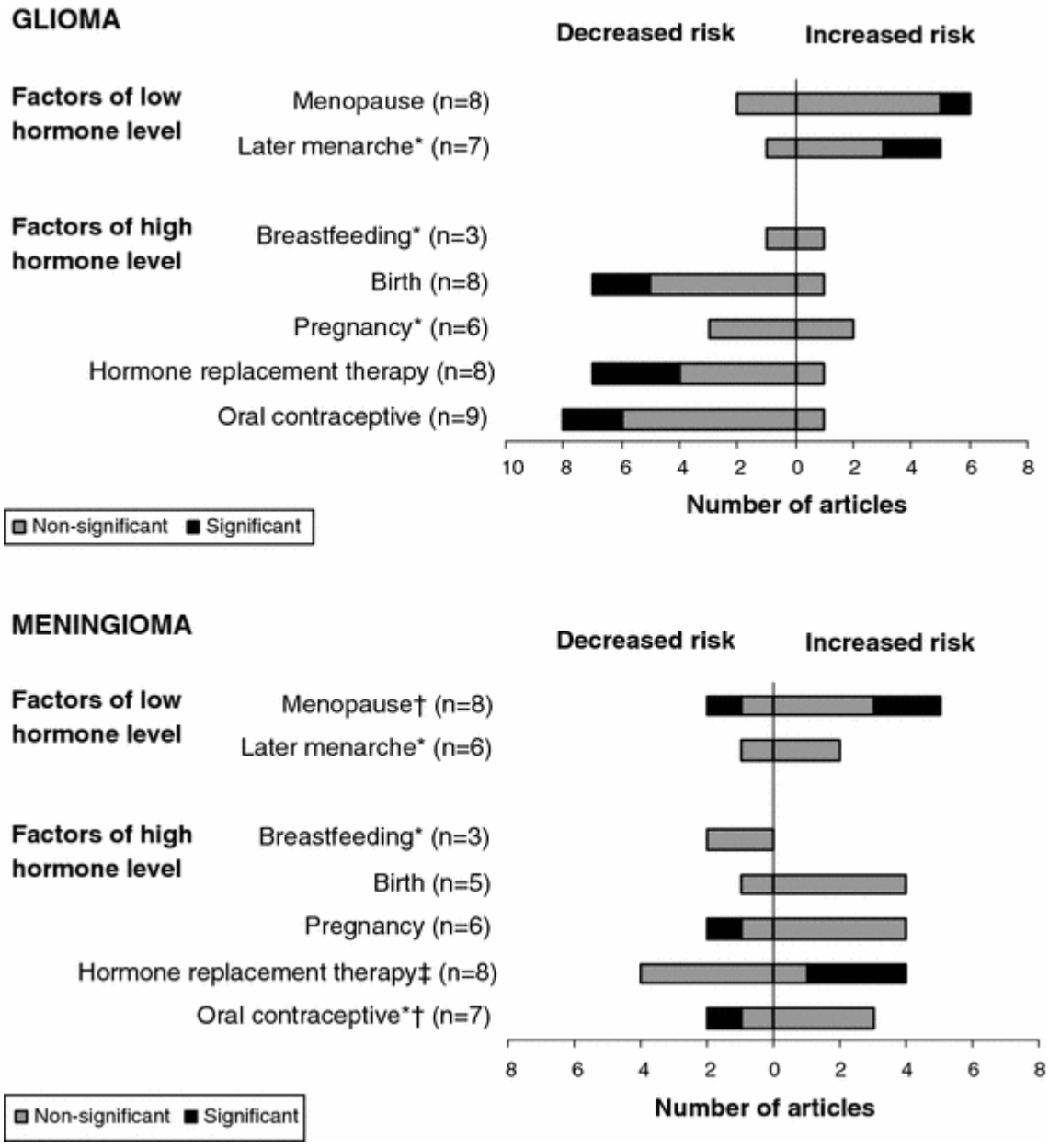

Figura 3. Resumen de resultados de la asociación entre los principales factores hormonales y el riesgo de tumores cerebrales[6].

Un estudio más de casos y controles fue publicado en 2011 que introduce un nuevo factor: el análisis de cinco variantes genéticas combinado con los factores reproductivos en la modificación del riesgo de desarrollar un glioma. Este artículo realizado por S. Wang et al.[7] incluye 357 casos de gliomas y 822 controles. Tres de las variantes genéticas analizadas se relacionan en esta población femenina con el desarrollo de glioma y no se ven modificadas por los factores hormonales analizados habitualmente (edad de menarquia, estatus menopaúsico y uso de anticonceptivos hormonales y terapia hormonal sustitutiva). Solo la edad de menarquia y el estatus

menopaúsico modifican el riesgo de glioma (Tabla 2): la menarquia por encima de los 12 - 13 años multiplica el riesgo por 1.7 y por encima de los 14 años, por 1.9 (IC al 95% de 1.13 - 2.51 y 1.21 - 2.84, respectivamente); y el estado menopaúsico se asocia a una reducción del riesgo significativa (OR 0.58 con IC al 95%: 0.37 - 0.92).

Reproductive Characteristic	Controls		Cases		Odds Ratio	95% Confidence Interval	*P* for Trend
	No.	%	No.	%			
Age at menarche, years							0.009
<12	164	20	42	13	1.00	Referent	
12–13	430	53	176	54	1.69	1.13, 2.51	
≥14	217	27	107	33	1.85	1.21, 2.84	
Oral contraceptive use							
Never	295	43	118	45	1.00	Referent	
Ever	393	57	144	55	0.71	0.51, 1.01	
Menopausal status							
Premenopausal	154	20	128	40	1.00	Referent	
Postmenopausal	635	80	190	60	0.58	0.37, 0.92	
Age at menopause, years							0.1
45–50	196	31	55	30	1.00	Referent	
<45	213	34	65	36	0.91	0.58, 1.42	
>50	217	35	63	34	1.27	0.83, 1.96	
Menopausal hormone therapy use							
Never	205	36	73	43	1.00	Referent	
Ever	359	64	95	57	0.81	0.56, 1.18	

Tabla 2. Asociación entre las variables reproductivas seleccionadas y el riesgo de glioma en mujeres blancas en 4 estudios de EEUU (1993 - 2001)[7].

Incluimos en nuestra revisión un metaanálisis de 11 estudios de casos y controles realizado en 2013 por Zhen – Yu Qi et al.[13], similar en cuanto a objetivo al anteriormente descrito (Tabla 3). Incluye 4860 casos de gliomas y 14740 controles. Es el único de los revisados que incluye la valoración de la heterogeneidad de los estudios, evaluada con la Cochran's Q statistic, considerada significativa con $p < 0.1$.

En el uso de anticonceptivos orales (Figura 4), el RR de usuarias frente a no usuarias es de 0.707 (95% de IC 0.604 – 0.828) y en usuarias de terapia hormonal sustitutiva (Figura 5) el riesgo acumulado frente a no usuarias es de 0.683 (95% de IC 0.577 – 0.808), ambos con una baja heterogeneidad entre estudios. El estado menopaúsico, la paridad, la edad de la menopausia y la edad del primer parto no obtienen resultados estadísticamente significativos en cuanto a modificación del riesgo. Sí lo hace la edad de menarquia, comparando las que presentaron su primer ciclo menstrual con menos

de 12 años frente a las que lo hicieron por encima de los 14 años, encontrando un RR en este último grupo de 1.40 (IC de 95%: 1.052 – 1.865).

First author, Publication year	Country in which conducted	Study period	Age (years)	Study design	Cases/Controls	Proxy interview	Data-collection	Exposure variables and categories
Hochberg, 1990	USA	1977–1981	15–81	PCC	67/59	Yes	Questionnaire or phone interview	OC, Birth order, Mother's age at birth, Age at menarche.
Cantor, 1993	USA	1984–1989	40–85	PCC	169/821	Yes	Questionnaire or phone interview	Age at first birth, Pregnancy, Parity, First-born.
Cicuttini, 1997	Australia	1987–1991	20–70	PCC	166/170	Yes	In-person interview	Pregnancy, Hysterectomy, Menopausal status.
Lambe, 1997	Swedish	1958–1990	≥15	NCC	1657/8225	NO	Data recorded in Fertility Registry and the Swedish Cancer Registry	Pregnancy, Number of births, Age at first birth.
Schlehofer, 1999	USA, Australia, France, Canada, Germany, Sweden	1980–1991	20–80	PCC	531/933	Yes	Questionnaire or in-person interview	Menopausal status, steroid hormones use.
Huang, 2004	USA	1995–1997	18–80	PCC	341/527	Yes	In-person interview	OC, HRT, Age at menarche, first birth and last birth, Number of live births, Breast Feeding, Menstruation months, Type of menopause.
Hatch, 2005	USA	1994–1998	≥15	HCC	212/436	Yes	Questionnaire or in-person interview	Age at menarche, first birth, and menopause, Ever pregnant, Ever had live birth, Number of live birth, Menopausal status, Type of menopause, Breast Feeding, Bilateral oophorectomy.
Wigertz, 2006	Sweden	2000–2002	20–69	PCC	115/323	Yes	In-person interview, phone interview, or questionnaire	OC, other contraceptives, HRT given gynecologic problems, HRT.
Wigertz, 2008	Sweden, Finland, Denmark, Norway, UK	2000–2004	18–69	PCC	626/1774	Yes	In-person interview or phone interview	Age at menarche and menopause, Pregnant, Menopausal status, Ever had live birth, No of pregnancies leading to a live birth, Breast feeding.
Felini, 2009	USA	1991–1994, 1997–1999, 2001–2004	≥20	PCC	619/650	Yes	In-person interview or phone interview	OC, PHT, Parity, number of children, Gravidity, Age at first birth and menopause, Menopausal type, Menstruation years.
Wang, 2011	USA	1993–2001	18–80	PCC/HCC	357/822	Yes	Questionnaire or in-person interview	OC, MRT, Age at menopause and menarche, Menopause status.

UK, United Kingdom; PCC, population-based case-control study; HCC, hospital-based case-control study; NCC, nested case-control study; PHT, postmenopausal hormone use; MRT, Menopausal hormone therapy use.
doi:10.1371/journal.pone.0068695.t001

Tabla 3. Características de los once estudios de casos y controles incluidos en el meta-análisis de Zhen – Yu Qi[13].

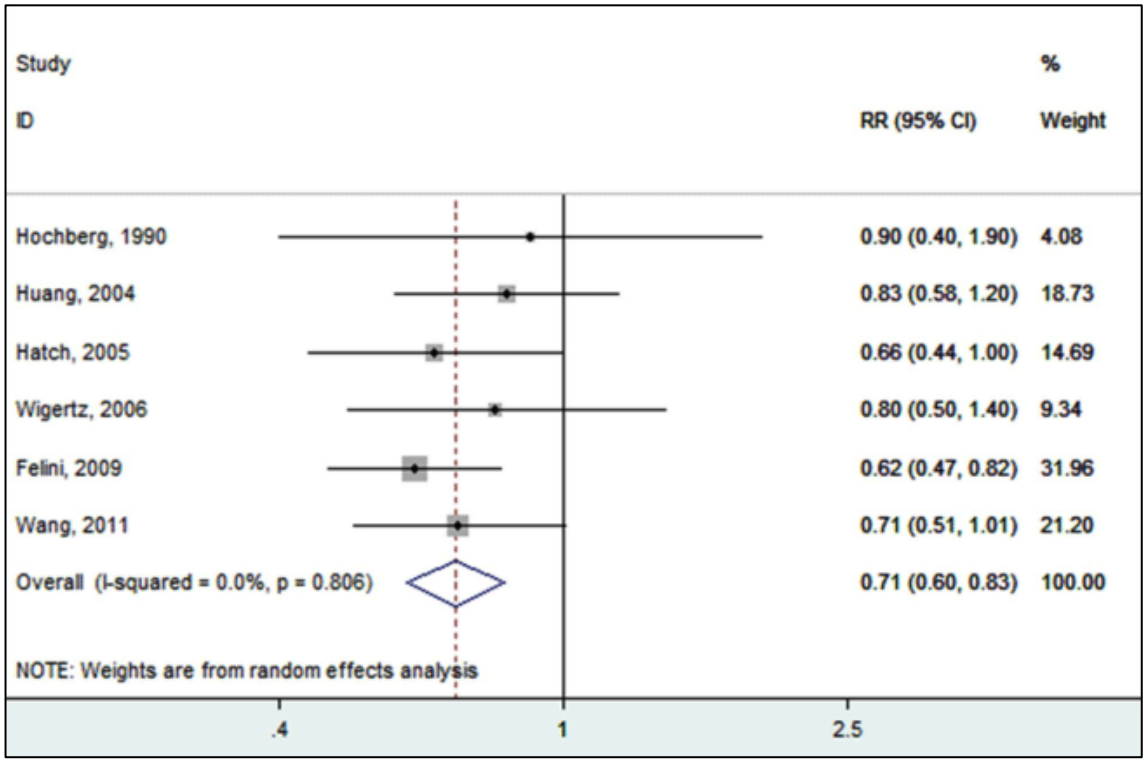

Figura 4. Riesgos relacionados con el uso de ACOs (usuarias frente a no usuarias) en el meta-análisis de Zhen – Yu Qi[13].

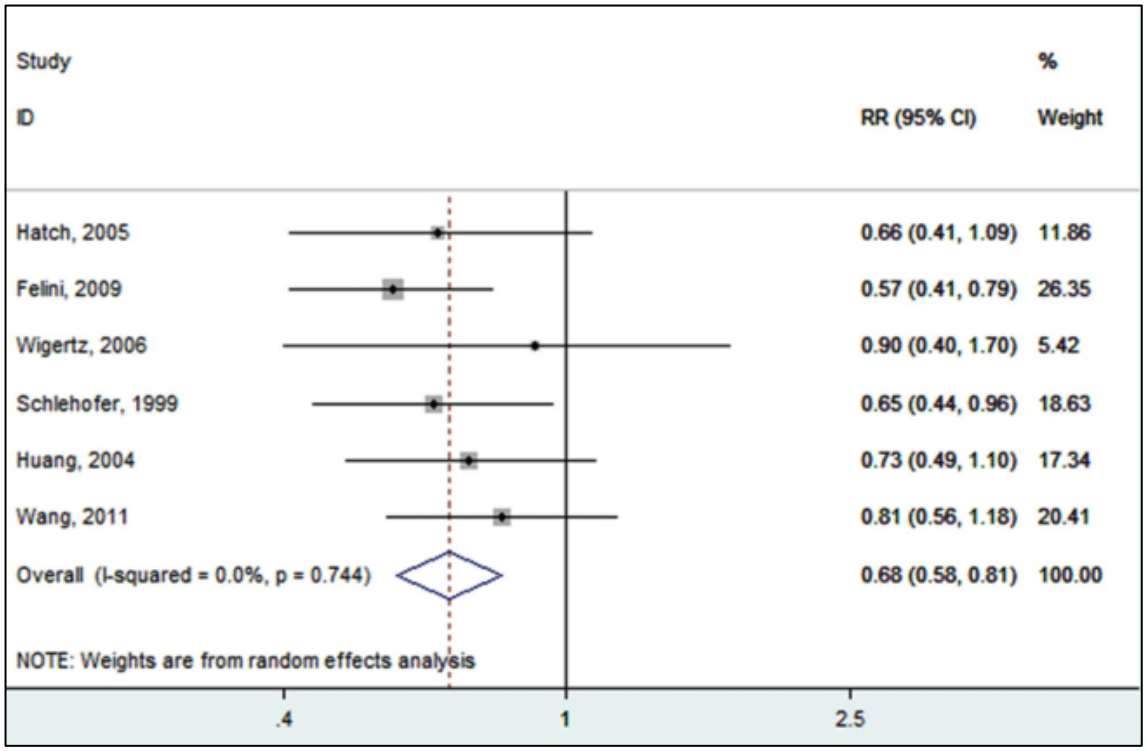

Figura 5. Riesgos relacionados con el uso de THS (usuarias frente a no usuarias) en el meta-análisis de Zhen – Yu Qi[13].

Se publica un nuevo artículo en 2014 que reúne tres estudios de casos - controles (B. Krishnamachari et al.[8]) con 979 casos y 1342 controles y analiza los efectos sobre el riesgo de gliomas de las hormonas reproductivas femeninas. Se tiene en cuenta factores como estado menopaúsico, edad de menarquia y edad de menopausia, así como el uso de anticonceptivos hormonales y terapia hormonal sustitutiva (Tabla 4). Se obtienen tres asociaciones estadísticamente significativas: el incremento del riesgo en mujeres con menarquias tardías (considerando tardía aquella que acontece en mayores de 15 años, frente a los 12 años) con una OR de 2.00 (95% de IC: 1.47 - 2.71); y la protección en usuarias de anticonceptivos orales (OR 0.61, 95% de IC: 0.50 - 0.74) y terapia hormonal sustitutiva (OR 0.55, 95% de IC: 0.44 - 0.68). En ambos tratamientos hormonales se obtiene una mayor protección cuanto mayor es la exposición al preparado esteroideo.

Además, se obtiene un subgrupo en la población analizada que fue usuaria a lo largo de su vida, de ACOs y THS (Tabla 4). En ellas se obtiene una protección mayor que la resultante con cada preparado hormonal de forma individual (OR 0.34, 95% de IC: 0.24 - 0.48).

Variable	Cases N=968 (%)	Controls N=1322 (%)	OR (95% CI)[b]	p-value
Endogenous Hormonal Factors				
Post-menopausal	557 (57.5)	806 (61.0)	REF	
Pre-menopausal	401 (41.4)	513 (38.8)	1.02 (0.79, 1.33)	0.87
Menarche Under 12	173 (17.9)	280 (21.2)	REF	
Menarche 12–14	626 (64.7)	905 (68.5)	1.11 (0.89, 1.38)	0.34
Menarche 15 or older	156 (15.1)	127 (9.6)	**2.00 (1.47, 2.71)**	<0.0001
Exogenous Hormonal Factors				
Ever Use of OCP	629(65.0)	967 (73.2)	**0.61 (0.50, 0.74)**	<0.0001
OCP use by number of years of use:				
No Use	271 (28)	287 (21.7)	REF	
Under 1 year	137 (14.3)	182 (13.9)	0.81 (0.60, 1.08)	0.15
1–5 years	277 (28.8)	385 (29.4)	**0.70 (0.55, 0.90)**	0.005
6–10 years	154 (16.0)	210 (16.0)	**0.71 (0.53, 0.94)**	0.02
More than 10 years	122 (12.7)	246 (18.8)	**0.50 (0.37, 0.66)**	<0.0001
				P for TREND=<0.0001

Tabla 3. Asociación en todas las mujeres entre factores reproductivos, tratamientos hormonales y gliomas: datos agrupados de tres estudios de EEUU[8]

Variable	Cases N=549	Controls N=805	OR (95% CI)[b]	p-value
OCP and HRT vs neither	164 (29.9%)	346 (43.0%)	**0.34 (0.24, 0.48)**	<0.0001
OCP vs neither	150 (27.3)	186 (23.1)	**0.57 (0.39, 0.81)**	0.002
HRT vs neither	107 (19.5)	167 (20.8)	**0.52 (0.36, 0.74)**	0.0003
Neither OCP nor HRT Use	128 (23.3)	106 (13.2)	**REF**	

Tabla 4. Combinación de efectos del uso de anticonceptivos hormonales y terapia hormonal sustitutiva en el riesgo de glioma en mujeres postmenopáusicas: datos agrupados de tres estudios de EEUU[8]

El estudio revisado, más recientemente publicado, data de marzo de 2015, por L. Andersen et al. [14]. Se trata de un estudio sobre población danesa del tipo casos - controles. Identifica 317 casos de glioma en mujeres entre 15 y 49 años asignándoles 2126 controles y analiza en ellos la exposición a anticonceptivos hormonales, el tipo de anticonceptivo empleado (hormonal combinado vs. sólo gestágenos) y la duración del uso. Concluye que el uso de anticoncepción hormonal se asocia a elevación del riesgo de desarrollar un glioma con una OR de 1.5 (95% de IC: 1.2 - 2.0) y que este riesgo aumentaba con el uso prolongado (OR 1.9 con un IC al 95%: 1.2 - 2.9), definiendo uso prolongado aquel igual o superior a 5 años. Esta odds ratio se elevaba a 2.4 cuando el uso prolongado de anticonceptivos hacía referencia a los tratamientos con sólo gestágenos (95% de IC: 0.8 - 20.8), no siendo un dato estadísticamente significativo.

A modo descriptivo se objetiva que los casos de glioma tenían menor prevalencia de asma, alergias o uso de antiasmáticos o antidepresivos y una ligera mayor prevalencia de uso de antihistamínicos, AINEs y THS.

DISCUSIÓN.

Hemos revisado un total de 11 publicaciones, tratando de clarificar la relación existente entre las hormonas sexuales exógenas y endógenas, y el desarrollo de gliomas. Hemos analizado datos procedentes de estudios experimentales, in vitro e in vivo, que han buscado receptores hormonales en células de la glía, y de gliomas, identificando en dichas células, mediante inmunohistoquímica, receptores de estrógenos y de progesterona. Los receptores de estrógenos se acoplan a una proteína G y unen hormona con alta afinidad, jugando un importante papel en la señal de transducción y poniendo el marcha la maquinaria transcripcional con la subsiguiente modificación en la expresión genómica. Se ha estudiado en modelos de experimentación animal y en cultivos celulares[2] el efecto de compuestos estrogénicos como el estradiol, el metoxiestradiol, la tibolona (agonista no selectivo de receptores esteroideos), la genisteína (isoflavona con preferencia por receptores estrogénicos β) y el tamoxifeno (modulador selectivo, con efectos estrogénicos y antiestrogénicos). Estos cuatro últimos compuestos han demostrado un efecto inhibitorio del crecimiento tumoral del glioma, dosis - dependiente. Esto es lo que ha hecho surgir la idea de emplear tratamientos hormonales como alternativa a la terapia convencional empleada en estos tumores de pronóstico poco esperanzador.

En consonancia con este hallazgo, se ha realizado un estudio experimental[10] ante el hallazgo de receptores de progesterona en estas mismas celulas tumorales. Es conocido el efecto antiprogestagénico de la mifepristona, utilizado ampliamente en la práctica clínica ginecológica y obstétrica. Pues bien, algunos estudios han reportado la utilidad de la mifepristona para suprimir el crecimiento de líneas celulares de glioma maligno. Hay datos, que sugieren que este compuesto puede suprimir el crecimiento tumoral, incluso en ausencia de receptores de progesterona, resultando una opción terapeútica muy atractiva.

Más aún, el mencionado estudio de Pallud et al.[12] basado en gliomas diagnosticados pregestacionalmente y cuya velocidad de crecimiento se evalúa a lo largo de todo el embarazo nos dice que, durante la gestación, dicha velocidad aumenta significativamente, identificando varios mecanismos: factores hormonales, factores de crecimiento y cambios hemodinámicos. Pero, si únicamente fueran responsables del crecimiento tumoral los cambios hemodinámicos, el volumen tumoral debería decrecer tras el parto resultando una velocidad de crecimiento negativa, hasta alcanzar el volumen tumoral pregestacional. Sin embargo, lo identificado en este estudio, es que tras el embarazo, la velocidad de crecimiento disminuye, manteniendo la expansión

lenta y progresiva del tumor, o dicho de otro modo, alguno de los factores implicados en el crecimiento tumoral varía cuantitatívamente pero no cualitatívamente. ¿Es este el factor hormonal?

Hasta este año hemos recibido un total de 12 artículos que encontraban una relación significativa entre menarquia tardía, uso de anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva, en la modificación del riesgo de glioma. Se ha descrito una elevación de dicho riesgo en mujeres con una menarquia tardía (entendida como la presente en mayores de 13 - 14 años) en siete artículos[2, 3, 5, 6, 7, 8, 13], que presentan un RR entre 1.40 y 2.00. Los anticonceptivos orales[3, 6, 8, 9, 13] y la terapia hormonal sustitutiva[6, 8, 9, 13] fueron considerados factores protectores en 4 y 5 artículos respectivamente, dados los RR que mostraron (entre 0.37 y 0.70 los ACOs y entre 0.55 y 0.68 la THS). Se identificó una elevación del riesgo cuando la THS estaba compuesta sólo por estrógeno[6] con un RR de 1.3 y una mayor protección en usuarias de anticoncepción hormonal y posteriormente de THS[8] con un RR de 0.34. Estos hallazgos se han considerado concordantes con los conocimientos médicos existentes (plausibles biológicamente) y por tanto, aceptados científicamente. Dado que la menarquia tardía supone un menor número de ciclos menstruales entre menarquia y menopausia, supone también un menor tiempo de exposición a estrógenos. El uso de ACOs inhibe la ovulación, y podría modificar la secreción hormonal endógena elevando la cantidad de estrógeno circulante. Del efecto de la THS no se tiene una hipótesis clara, pero el hallazgo sería concordante con el aumento del riesgo de glioma encontrado en mujeres menopaúsicas[9] con un RR de 1.62. En todos los estudios presentados se concluía que estas asociaciones se mostraban consistentes, y significativas desde el punto de vista estadístico.

Sin embargo, este mismo año, Andersen et al.[14] encuentra una relación demostrada entre anticonceptivos hormonales e incremento del riesgo de glioma, que se ve modificado por el tiempo de exposición y el tipo de compuesto, es decir, introduce dos nuevas variables en esta relación causal: la asociación temporal y la especificidad biológica, obteniendo una OR de 2.4 en los compuestos con sólo gestágenos, que no alcanzaba la significación estadística.

Ante estos resultados, ¿cómo podemos adecuarnos a la evidencia científica en nuestra práctica clínica? ¿Debemos basarla en estudios publicados por las mejores revistas científicas? ¿O estos estudios que cada cierto tiempo llegan a contradecirse deben ser tomadas con cautela?

Hemos iniciado la discusión de nuestra revisión mencionando una futura línea terapeútica en el control de los tumores de las células de la glía, si es cierto que responden a compuestos hormonales. Y hemos encontrado en ella relaciones estadísticamente significativas entre los tratamientos que ocupan nuestra práctica clínica habitual en la consulta de ginecología y la disminución del riesgo de desarrollar un glioma. Pero, ¿qué credibilidad nos merece?

Hace apenas tres años David A. Grimes et al.[15] publicó un artículo en una revista científica destinada a ginecólogos y obstetras. En dicho artículo trata de advertir sobre la crisis de credibilidad de la epidemiología actual, que nos bombardea con estudios cuyos métodos subóptimos, y sus resultados contradictorios nos llevan a aceptar como ciertas asociaciones totalmente erróneas. La causa de estas asociaciones incorrectas: la introducción de sesgos en la investigación científica actual.

En el análisis del origen de tanto resultado contradictorio en las publicaciones médicas identifica varias causas. En primer lugar alude al imperativo de publicar que prevalece actualmente en las revistas científicas. También a la falta de entrenamiento en investigación científica que tienen aquellos que diseñan y ejecutan los estudios (se pregunta cómo es posible que aquel que va a inmiscuirse en investigación no haya recibido entrenamiento en el método científico, como un cirujano entra a quirófano tras completar su residencia o un piloto de una aerolínea ha de finalizar su formación antes de emprender un vuelo). La proliferación de bases de datos no creadas con este objetivo favorecen la introducción de sesgos, como también lo hace la falta de autocrítica y de modestia de aquellos que investigan con un entusiasmo desmedido. El objetivo de confirmar la hipótesis formulada “a priori” ha llevado a preocuparse de una forma desorbitada por la plausibilidad biológica. En nuestra revisión esto es evidente: cuando los estudios identifican los ACOs y la THS como factores protectores en el desarrollo de gliomas aportan una explicación concordante con el conocimiento biológico previo. Y esta explicación va a verse desmontada con el siguiente estudio publicado que contradice los resultados previos (y que también encontrará una explicación plausible).

Sólo los ensayos controlados y randomizados pueden evitar este problema. Pero si la investigación médica se limitara a este tipo de ensayos dejaría de avanzar al ritmo que lo hace, entonces: ¿qué alternativa tenemos? David A. Grimes propone elevar el umbral de asociación para encontrar relaciones causales dignas, con mayor credibilidad. Y la forma de hacer esto es elevar el umbral del OR o del RR necesario

para considerar fuerte una asociación, y por consiguiente, para que sea tenida en cuenta (Figura 6).

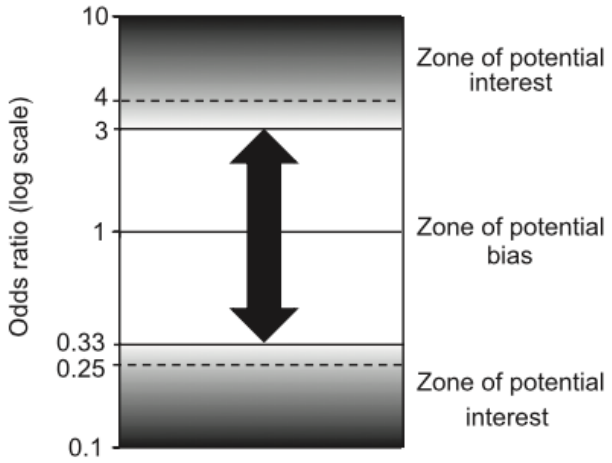

Figura 6. Zona potencial de sesgos y zonas de potencial interés en estudios de casos y controles[15]. El umbral de asociación de interés se fijaría por encima de 3 (factor de riesgo) y por debajo de 0.33 (factor protector).

¿Volvemos a analizar los hallazgos de las publicaciones revisadas? Ninguno de los datos presentados que alcanzaron la significación estadística se libra de esta zona de potenciales sesgos.

CONCLUSIONES.

Resultados como los presentados en las publicaciones revisadas por nosotros suponen la apertura de una ventana a la esperanza para las mujeres con gliomas, que podrían ver en la terapia hormonal un clavo ardiendo al que agarrarse dado el mal pronóstico que presenta su enfermedad. La investigación científica no debería ser responsable de esta esperanza ficticia (o insuficientemente demostrada). Tampoco debería favorecer la extensión de una práctica médica basada en hallazgos inconsistentes. Las asociaciones detectadas deben ser investigadas con mayor atención, y sus resultados presentados con cautela cuando la fuerza de asociación sea débil, publicando con objetivo científico sólo aquellas que supongan un hito en nuestra práctica clínica futura.

BIBLIOGRAFÍA:

1. AECC - Asociación Española Contra el Cáncer. https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/SISTEMANERVIOSOCENTRAL/Paginas/Tipos.aspx
Consultado el 28 de noviembre de 2015.

2. Kabat GC, Etgen AM, Rohan TE. Do steroid hormones play a role in the etiology of glioma? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(10):2421-7.

3. Hatch EE, Linet MS, Zhang J, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. Int J Cancer. 2005 May;114(5):797-805.

4. Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M; Swedish Interphone Study Group. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. Am J Epidemiol. 2006 Oct;164(7):629-36.

5. Navarro Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Hormonal and reproductive factors and risk of glioma: a prospective cohort study. Int J Cancer. 2006 Mar;118(5):1321-4.

6. Cowppli-Bony A, Bouvier G, Rué M, Loiseau H, Vital A, Lebailly P, et al. Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature. Cancer Causes Control. 2011 May;22(5):697-714.

7. Wang SS, Hartge P, Yeager M, Carreón T, Ruder AM, Linet M, et al. Joint associations between genetic variants and reproductive factors in glioma risk among women. Am J Epidemiol. 2011 Oct;174(8):901-8.

8. Krishnamachari B, Il'yasova D, Scheurer ME, Bondy ML, Wrensch M, Davis FG. A pooled multisite analysis of the effects of female reproductive hormones on glioma risk. Cancer Causes Control. 2014 Aug;25(8):1007-13.

9. Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S, Niehoff D, Wahrendorf J, Arslan A, et al. Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study. Int J Cancer. 1999 Jul;82(2):155-60.

10. Ramaswamy R, Ashton K, Lea R, Roberts P, Davis CH, Golash A, et al. Study of effectiveness of mifepristone for glioma cell line growth suppression. Br J Neurosurg. 2012 Jun;26(3):336-9.

11. Wigertz A, Lönn S, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, Johansen C, et al. Reproductive factors and risk of meningioma and glioma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Oct;17(10):2663-70.

12. Pallud J, Mandonnet E, Deroulers C, Fontaine D, Badoual M, Capelle L, et al. Pregnancy increases the growth rates of World Health Organization grade II gliomas. Ann Neurol. 2010 Mar;67(3):398-404.

13. Qi ZY, Shao C, Zhang X, Hui GZ, Wang Z. Exogenous and endogenous hormones in relation to glioma in women: a meta-analysis of 11 case-control studies. PLoS One. 2013 Jul;8(7):e68695.

14. Lene Andersen, Søren Friis, Jesper Hallas, Pernille Ravn, Bjarne W. Kristensen, David Gaist. Hormonal contraceptive use and risk of glioma among younger women: a nationwide case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2015 Apr; 79(4): 677–684.

15. Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. Obstet Gynecol. 2012 Oct;120(4):920-7.