

# El acetato de medroxiprogesterona de liberación retardada (AMPLR) y el cáncer: memorándum de una reunión de la OMS<sup>1</sup>

*El acetato de medroxiprogesterona de liberación retardada (AMPLR) es un anticonceptivo progestacional de acción prolongada que se administra en inyección. Se elaboró a mediados de los años sesenta, época en que se consideraba particularmente útil para mujeres que buscaban un método anticonceptivo reversible y que encontraban difícil tomar una píldora todos los días.*

*Se ha demostrado que el AMPLR es un anticonceptivo muy eficaz y aceptable en muchos entornos. Se ha autorizado como anticonceptivo en más de 90 países y en varios, como Tailandia y Nueva Zelanda, se ha empleado extensamente. La autorización, el grado de aceptabilidad y la prevalencia del uso del medicamento a escala mundial se han visto afectados por la sospecha de que pueda aumentar el riesgo de cáncer, particularmente el de la glándula mamaria. En este memorándum se examinan minuciosamente los resultados de varias pruebas toxicológicas en animales y de diversos estudios epidemiológicos en seres humanos para evaluar la carcinogenicidad del AMPLR.*

## TOXICOLOGÍA

El AMPLR se ha sometido a extensa evaluación toxicológica en varias especies de animales y a estudios de toxicidad breves y prolongados en roedores, conejos y monos. Se han examinado su efecto en la capacidad reproductiva de ratones, ratas y conejos y su potencial carcinógeno en ratas, ratones, perros sabuesos y monos rhesus. También se han realizado pruebas de genotoxicidad in vitro e in vivo. A continuación se discu-

ten algunas pruebas de genotoxicidad y carcinogenicidad.

## Genotoxicidad

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) dio resultados negativos en la prueba de Ames, con y sin sistema de activación metabólica in vitro.<sup>2</sup> También dio resultados negativos cuando se aplicó la prueba de elución alcalina para la detección de daño al ADN a

<sup>1</sup> Se publica en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 71, No. 6, 1993, con el título "Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and cancer: Memorandum from a WHO meeting". También se publica en francés en el Vol. 72, No. 1, 1994, con el título "Acétate de médroxyprogestérone retard (AMPR) et cancer: Mémoire d'une réunion de l'OMS". © Organización Mundial de la Salud, 1993.

El presente memorándum fue redactado con motivo de una reunión convocada por la Organización Mundial de la Salud en Ginebra, Suiza, en mayo de 1993 por los siguientes signatarios: P Boyle, Milán, Italia; C. Chilvers, Nottingham, Inglaterra; E. Ferraz, Brasilia, Brasil; B. Hulka, Chapel Hill, NC, EUA; R. King, Guildford, Inglaterra; C. La Vecchia, Milán, Italia; D. Petitti, San Francisco, CA, EUA (*Relator*); Pisake Lumbiganon, Khon Kaen, Tailandia; D. Skegg, Dunedin, Nueva Zelanda (*Presidente*); D. Tho-

mas, Seattle, WA, EUA; O. Viegas, Singapur *Representante de las autoridades de reglamentación farmacológica*: A. Jordan, Rockville, MD, EUA. *Representantes de organizaciones colaboradoras*: J. Fortney, Research Triangle Park, NC, EUA; H. Peterson, Atlanta, GA, EUA; P. Ramachandran, Nueva Delhi, India; R. Spirtas, Bethesda, MD, EUA. *Observador*: R. Lande, Baltimore, MD, EUA. *Secretaría de la OMS*: H. Bathija, S. Mehta, O. Meink (*Secretario*), Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana. Las solicitudes de separatas deben enviarse a: Director, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Suiza.

<sup>2</sup> Upjohn Corporation, informes inéditos presentados a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América en 1979 y 1981.

fibroblastos pulmonares de hámster chino, y cuando se aplicó a ratas la prueba micronuclear (*Micronucleus*).<sup>3</sup> Produjo aberraciones cromosómicas en las células germinales de perros (1) y hámsteres (2) al administrarse in vivo e incrementó el intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos de conejo (3) y en fibroblastos renales de ratón (4).

## Carcinogenicidad

Se han hecho estudios de carcinogenicidad en monos, ratas, ratones y perros.

**Monos.** De 1968 a 1977 se realizó un estudio de 10 años sobre el uso de AMPLR en monas rhesus. Cincuenta y dos monas fueron divididas en cuatro grupos: un grupo testigo y tres grupos que recibieron dosis de AMPLR 1, 10 y 50 veces mayores que la dosis anticonceptiva para seres humanos (5). El grupo tratado con la dosis más baja estuvo constituido por cuatro animales y los otros dos grupos por 16 animales cada uno. La incidencia total de neoplasias fue mayor en el grupo que recibió la dosis más alta. Se detectaron carcinomas endometriales en dos monos tratados con esta dosis. En vista de que el AMPLR causó atrofia uterina a las monas, se suscitó un debate sobre si los tumores endometriales se habían originado en el útero, en el endocervix o incluso en placas endometriales. Este debate aún no se ha resuelto.

**Ratones y ratas.** En un estudio realizado con objeto de apoyar una solicitud ante la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América para la autorización de nuevos medicamentos, se inyectó AMPLR por vía intramuscular a ratas y ratones (divididos en grupos de 50 y por sexo) en dosis mensuales de 0, 2, 100 ó 200 mg/kg de peso (5). Los ratones testigos y los que recibieron la dosis más alta fueron sometidos a examen histológico al cabo de 18 meses; las ratas fueron examinadas a los 24 meses. Hubo un aumento de la incidencia de

linfoma maligno, hepatoma y hemangioma en ratones tratados con la dosis más alta, pero el farmacólogo de la FDA a cargo del análisis no estimó que esos resultados fueran importantes. No aumentó la incidencia de tumores de ninguna clase en las ratas.

En un estudio más reciente, ratones BALB/c fueron tratados con 40 mg de AMP en inyección subcutánea cada 2 meses durante 1 año (6). Se encontraron adenocarcinomas mamarios en 16 de los 40 ratones tratados, pero ninguno en el grupo testigo sin tratar. Asimismo se ha notificado que el tratamiento con AMP aumenta la incidencia de tumores mamarios en ratones C3H (7) y SHN (8).

Varios estudios publicados sobre el efecto promotor del AMPLR muestran que este producto es capaz de inhibir (9, 10) o estimular (11) el crecimiento de tumores mamarios inducidos por dimetilbenz[a]-antraceno en ratas. La variabilidad de los resultados puede deberse a diferencias de tiempo y de dosis en el diseño experimental (5). Hace poco se demostró que el AMPLR aumenta la incidencia de tumores del cuello uterino en ratonas tratadas con metilcolantreno y con la colocación de un hilo cubierto de cera de abeja en el conducto del cuello uterino (12). El tratamiento con AMPLR redujo el período de latencia y aumentó la incidencia de tumores mamarios en ratones BALB/c tratados con *N*-metil-*N*-nitrosourea (13). En la línea celular MCF-7, que es de células cancerosas de glándula mamaria humana, el AMPLR inhibió la proliferación celular al principio, pero el efecto se perdió cuando se administró el tratamiento de forma sostenida, y la exposición ulterior al medicamento aceleró la proliferación celular (14).

**Perros.** El AMPLR aumenta la incidencia de tumores mamarios malignos y benignos en perras sabuesas cuando la dosis administrada iguala o supera a la dosis anticonceptiva humana. En el cuadro 1 se dan los resultados de una investigación representativa de otros estudios en que se han examinado los efectos del AMPLR en perras sabuesas (15). Antes de iniciarla se les hizo una histerectomía a perras de 6 meses de edad. Cuarenta

<sup>3</sup> Véase la nota 2 al pie de página.

**CUADRO 1. Tumores mamarios malignos y benignos en perras sabuesas inyectadas con AMPLR intramuscular cada 3 meses en dosis 1, 10 y 25 veces mayores (dosis A, B y C, respectivamente) que la dosis anticonceptiva para seres humanos, y comparación con perras sabuesas que no fueron tratadas**

	Grupo testigo	Grupo tratado con AMPLR		
		Dosis A	Dosis B	Dosis C
Perras (No.)	40	20	20	20
Perras vivas al cabo de 7 años (No.)	30	14	0	1
Tumores mamarios malignos (No.)	0	5	8	8
Tumores mamarios benignos (%)	10	85	95	85

perras sirvieron de testigos y las restantes fueron tratadas en grupos de 20 con inyecciones intramusculares de AMPLR cada 3 meses en dosis 1, 10 ó 25 veces mayores que la dosis anticonceptiva para seres humanos (3, 30 ó 75 mg/kg).

La tasa de supervivencia en este estudio fue baja, al igual que en otros estudios sobre los efectos del AMPLR en perros. Aunque 30 de las 40 perras testigos sobrevivieron 7 años, en los grupos tratados con las dosis baja, intermedia y alta sobrevivieron 14, 0 y 1 de 20 perras, respectivamente. Ninguna de las perras testigos tuvo tumores mamarios malignos durante el estudio. En cambio, sí surgieron neoplasias mamarias malignas (algunas con metástasis) en cinco de las perras tratadas con la dosis baja, ocho de las tratadas con la dosis intermedia y ocho de las tratadas con la dosis alta.

En perras sabuesas, los progestógenos estimulan la secreción hipofisaria de hormona del crecimiento (16), la cual tiene un marcado efecto mamotrópico en esta especie (17). Los progestógenos difieren en su capacidad para estimular la glándula mamaria de perras sabuesas (18). En un estudio (19) la inducción de tumores mamarios provocada por altas dosis de AMP se redujo con la hipofisectomía previa, dato que sugiere que la secreción aumentada de hormona del crecimiento por la hipófisis es un mecanismo que favorece la formación de tumores provocados por AMP. En seres humanos, las dosis anticonceptivas de AMPLR no alteran la secreción de hormona del crecimiento (20). Por ende, las pruebas realizadas para determinar la carcinogenicidad del AMPLR en perras sa-

buesas producen cambios hormonales que no se observan en seres humanos en condiciones normales de uso.

El perfil toxicológico del AMPLR se compara a menudo con el de los esteroides anticonceptivos de administración oral usados en todo el mundo. Como se señaló hace poco (21), las dosis orales de los derivados de la 19-nortestosterona (que son de 83 a 200 veces mayores que la dosis humana) produjeron, en ratas, concentraciones séricas del medicamento menores que las observadas con la dosis anticonceptiva humana. En cambio, cuando se administró AMPLR, la exposición al medicamento fue mucho mayor en las ratas que en los seres humanos. Se administró levonorgestrel por vía oral a perros en dosis 25 veces mayores, a lo sumo, que la dosis humana expresada en mg/kg de peso; no se observó ningún aumento del número de tumores y posteriormente se autorizó la venta del medicamento como anticonceptivo. Sin embargo, cuando se administró en dosis mucho más altas, el esteroide tuvo un marcado efecto tumorigeno a pesar de que, aun a esa dosis tan alta, el grado de exposición de los animales fue solo siete veces mayor que el de las personas (5).

**Conclusiones.** A causa de marcadas diferencias de biodisponibilidad, los animales inyectados con AMPLR quedaron mucho más expuestos a altas concentraciones de progestógeno que los que recibieron derivados de 19-nortestosterona administrados por vía oral. Además, las perras sabuesas parecen reaccionar de forma singular al AMPLR y a otros progestógenos, con un aumento de la concentra-

ción sérica de hormona del crecimiento que podría ser responsable del efecto tumorigeno del AMPLR en la glándula mamaria. Las mujeres que toman dosis anticonceptivas de AMPLR no presentan un aumento importante de la concentración sérica de esa hormona.

Si se tienen en cuenta todos los datos toxicológicos disponibles, no parece haber razón para creer que el AMPLR sea diferente de otros progestógenos en cuanto a su potencial tumorigeno.

## CÁNCER DE MAMA

Aunque ahora se le considera un modelo inapropiado, el efecto del AMPLR en los tumores mamarios de perras sabuesas ha suscitado particular inquietud por la relación de ese producto con el cáncer de mama en seres humanos. El uso poco generalizado del AMPLR ha impedido el estudio epidemiológico del cáncer de mama en relación con ese producto. Solo últimamente se han podido obtener datos epidemiológicos de buena calidad sobre este aspecto.

**Estudios epidemiológicos.** Se han publicado los resultados de seis estudios epidemiológicos sobre el AMPLR y el cáncer de mama. Cuatro estudios previos (22-25) presentan graves problemas metodológicos y no ayudan a entender la relación entre el AMPLR y ese tipo de cáncer.

En el cuadro 2 se resumen los dos estudios de casos y testigos (26, 27) que ofrecen información importante sobre el riesgo de cáncer de mama en usuarias de AMPLR. El

primero (26) fue un estudio de casos y testigos que abarcó a toda la población de Nueva Zelanda; el segundo (27) fue un estudio de casos y testigos, realizado por la OMS en hospitales, en el cual se recogieron datos en cinco centros ubicados en tres países. Ambos incluyeron un gran número de casos de cáncer de la mama y la prevalencia del uso de AMPLR en los grupos testigos de ambos estudios fue mayor de 10%. El riesgo relativo estimado de cáncer de mama en mujeres que habían usado AMPLR en algún momento fue de 1,0 en el estudio de Nueva Zelanda y de 1,21 en el de la OMS.

En ninguno de los dos estudios se observó una tendencia particular del riesgo en función de la duración del uso de AMPLR. El riesgo relativo estimado de cáncer de mama para mujeres de todas las edades que habían usado AMPLR durante 3 años o más fue de 0,93 (IC95%: 0,62-1,41) en el estudio de la OMS. El riesgo estimado para las que habían usado AMPLR 6 años o más fue de 1,2 (IC95%: 0,59-2,2) en el estudio de Nueva Zelanda.

En el cuadro 3 se presentan los resultados de análisis de datos en los que se examina el riesgo de cáncer de mama en mujeres que habían usado AMPLR en algún momento, según la edad en que se hizo el diagnóstico y en que se usó AMPLR por primera vez. Ambos estudios muestran una relación entre el haber usado AMPLR en algún momento y un riesgo aumentado de cáncer de mama diagnosticado antes de los 35 años. En ninguno de los estudios se observó una relación entre el uso de AMPLR y el cáncer de la mama diagnosticado después de esa edad.

**CUADRO 2. Resumen de los estudios de casos y testigos efectuados en Nueva Zelanda (26) y por la OMS (27) (riesgo relativo estimado [RR] e intervalos de confianza [IC] de 95%)**

Descripción	Edades (en años)	Participantes (No.)		Testigos que alguna vez usaron AMPLR (%)	RR (IC95%) en mujeres que alguna vez usaron AMPLR
		Casos	Testigos		
Estudio poblacional en Nueva Zelanda	25-54	891	1 864	13,5	1,0 (0,8-1,3)*
Estudio hospitalario coordinado por la OMS	< 63	869	11 890	12,2	1,21 (0,96-1,52)†

\* Ajustado por edad, número de partos, grupo étnico y año de la entrevista.

† Ajustado por edad, centro y edad en que se tuvo el primer hijo vivo.

**CUADRO 3. Estimaciones del riesgo relativo (RR) de cáncer de mama, usando intervalos de confianza (IC) de 95%, en mujeres que alguna vez usaron AMPLR, según la edad que tenían en el momento del diagnóstico y cuando usaron AMPLR por primera vez, en dos estudios sobre el AMPLR y el cáncer de mama**

Estudio y referencia	Según la edad en el momento del diagnóstico		Según la edad cuando se usó AMPLR por primera vez	
	Años	RR (IC95%)	Años	RR (IC95%)
Nueva Zelanda (26)	25-34	2,0 (1,0-3,8)*†	< 25	1,5 (0,85-2,6)*
	35-44	0,94 (0,65-1,4)	25-29	0,79 (0,50-1,3)
	45-54	0,95 (0,63-1,4)	≥ 30	1,1 (0,75-1,5)
Coordinado por la OMS (27)	< 35	1,40 (0,88-2,22)‡	< 25	1,32 (0,81-2,17)‡
	35-44	1,08 (0,75-1,55)	≥ 25	1,21 (0,96-1,53)
	≥ 45	1,01 (0,68-1,51)		

\* Ajustado por edad, número de partos, grupo étnico y año de la entrevista

† Prueba para determinar la tendencia en función de la duración del uso:  $P < 0,001$ .

‡ Ajustado por edad, centro y edad en que se tuvo el primer hijo vivo

El cuadro 4 muestra los resultados de análisis de los estudios de Nueva Zelanda y de la OMS en que se examinó el riesgo de cáncer de la mama en función del tiempo transcurrido desde que se usó el producto por primera y última vez. En ambos estudios, las estimaciones del riesgo relativo fueron mayores cuando el uso había sido reciente. Las mujeres jóvenes tienen mayor tendencia a ser usuarias recientes y eso puede explicar el efecto aparente de la edad en el momento del diagnóstico.

En el estudio de Nueva Zelanda, así como en el de la OMS, se examinó el uso de AMPLR en relación con el momento del primer embarazo a término. El número de mujeres expuestas fue muy pequeño y por esa

razón no se pudieron sacar conclusiones firmes sobre el riesgo.

**Conclusiones.** Los estudios epidemiológicos ofrecen información alentadora: en general, el uso de AMPLR no aumenta el riesgo de cáncer de mama. Se observó un riesgo elevado en los mismos subgrupos o en subgrupos afines en ambos estudios. Tales aumentos del riesgo son difíciles de interpretar. Podrían deberse a una detección acelerada de cánceres ya existentes, pero también es posible interpretarlos de otras formas. Los datos no parecen indicar que el AMPLR tenga ningún efecto como agente iniciador. Nuestro escaso entendimiento del efecto de los progestógenos en la glándula mamaria hu-

**CUADRO 4. Estimaciones del riesgo relativo (RR) de cáncer de mama, con intervalos de confianza (IC) de 95%, en mujeres que en algún momento usaron AMPLR, según el tiempo transcurrido desde que lo usaron por primera y última vez, en dos estudios sobre el AMPLR y el cáncer de mama**

Estudio y referencia	Según el tiempo transcurrido desde el uso por primera vez		Según el tiempo transcurrido desde el uso por última vez	
	Meses	RR (IC95%)	Meses	RR (IC95%)
Nueva Zelanda (26)	< 60	1,7 (0,88-3,4)*	< 60	1,6 (1,0-2,5)*
	60-119	1,2 (0,76-1,9)	60-119	0,99 (0,65-1,5)
	120-179	0,92 (0,64-1,3)	≥ 120	0,78 (0,53-1,2)
	≥ 180	0,73 (0,39-1,4)		
Coordinado por la OMS (27)	≤ 48	2,02 (1,35-3,01)†	Uso actual	1,65 (1,08-2,52)†
	49-96	1,24 (0,81-1,90)	≤ 12	1,17 (0,53-2,56)
	97-156	0,90 (0,60-1,36)	13-36	1,28 (0,74-2,20)
	≥ 157	1,04 (0,68-1,58)	37-84	1,09 (0,68-1,75)

\* Ajustado por edad, número de partos, grupo étnico y año de la entrevista.

† Ajustado por edad, centro y edad en que se tuvo el primer hijo vivo

mana no nos permite interpretar mejor esta información.

**Recomendaciones.** Es necesario diseñar otros estudios epidemiológicos sobre el AMPLR y el cáncer de mama para esclarecer los puntos que han surgido en los estudios realizados hasta ahora. Conviene, en particular, tratar de establecer una distinción entre los efectos del uso reciente y los que se relacionan con el cáncer de mama que ocurre a edad temprana. En otros estudios se debe, sin embargo, incluir a mujeres expuestas de todos los grupos de edad.

Falta realizar investigaciones sobre los mecanismos de acción biológicos que explican el efecto de los progestógenos en la glándula mamaria humana.

## CÁNCER CERVICOUTERINO

Los resultados de estudios epidemiológicos sobre la frecuencia de neoplasias de cérvix en usuarias de anticonceptivos orales combinados sugieren que estos compuestos pueden aumentar el riesgo de cáncer cervical intraepitelial e invasor, aunque la idea de que pueda haber factores de confusión residuales no permite llegar a una conclusión definitiva de momento (28). No se sabe con certeza si el posible efecto de los anticonceptivos orales combinados en el riesgo de neoplasia cervical se deba al contenido de estrógeno, de progestógeno o de ambos. Por lo tanto, han surgido ciertos interrogantes sobre la posible

función del AMPLR, que es un progestógeno, en la carcinogénesis cervical.

**Estudios epidemiológicos.** Solo hay dos estudios epidemiológicos en los que se ha evaluado la relación entre el AMPLR y el cáncer invasor de cuello uterino (29, 30). Ambos fueron estudios de casos y testigos y los resultados pertinentes se resumen en el cuadro 5. El riesgo relativo de cáncer invasor de cuello uterino fue mayor de 1,0 en ambos estudios, pero ninguno de los intervalos de confianza de 95% descartó la posibilidad de que fuera 1,0. Ni en el estudio costarricense (29) ni en el de la OMS (30) se observó una relación constante entre el riesgo de cáncer invasor de cuello uterino y la duración del uso del medicamento o el tiempo transcurrido desde su uso por primera o última vez.

En un tercer estudio (31) se examinó el uso de anticonceptivos inyectables en relación con el riesgo de cáncer invasor de cuello uterino. Cincuenta y cinco por ciento de las usuarias recibieron una inyección (presuntamente de AMPLR) cada mes y 45% cada 3 meses. La estimación general del riesgo relativo para las mujeres que en algún momento habían usado anticonceptivos inyectables fue de 0,8. Los resultados son difíciles de interpretar porque no se hicieron análisis separados para los distintos tipos de productos inyectables.

La relación entre el AMPLR y el carcinoma cervical *in situ* fue objeto de un estudio en Costa Rica (29) y de dos estudios peque-

**CUADRO 5. Resumen de los resultados de dos estudios sobre el AMPLR y el cáncer invasor de cuello uterino (riesgo relativo [RR] estimado con intervalos de confianza [IC] de 95%)**

Lugar del estudio y referencia	Testigos	Participantes (No.)		RR (IC95%)	
		Casos	Testigos	Uso de AMPLR en algún momento	Uso prolongado de AMPLR
Costa Rica (29)	Estudio poblacional	133	646	1,4 (0,6-3,1)*	1,2 (0,3-4,5)*†
Tailandia, Kenya y México (30)	Estudio en hospitales	2 009	9 583	1,1 (0,96-1,29)‡	1,2 (0,84-1,72)‡§

\* Ajustado según los principales factores de confusión identificados.

† Uso durante 1 año o más.

‡ Ajustado por edad, número de embarazos, número de frotis de Papanicolaou efectuados y uso de anticonceptivos orales.

§ Uso durante más de 8 años.

ños en cohortes (32, 33). En el primero (29) hubo 369 casos de carcinoma in situ. El riesgo relativo de mujeres que habían usado AMPLR en algún momento se estimó en 1,1 (IC95%: 0,6–3,1) después de hacer ajustes según los principales factores de riesgo conocidos de neoplasia cervical. En mujeres que usaron el AMPLR por períodos prolongados (2 años o más), la estimación del riesgo relativo ajustado fue de 1,0 (IC95%: 0,3–3,2). En este estudio no se observó ninguna tendencia constante del riesgo de carcinoma in situ en función de la duración del uso del AMPLR, del tiempo transcurrido desde el primer o último consumo, o de la edad en que se usó por primera vez. A causa de su tamaño reducido y de otras limitaciones metodológicas, los dos estudios de cohortes no se examinan en este trabajo.

**Conclusiones.** Los resultados de estudios sobre la relación entre el AMPLR y el cáncer invasor de cuello uterino suelen ser alentadores. No muestran un aumento general del riesgo de cáncer cervical y ninguno de los estudios efectuados hasta la fecha ha revelado una asociación consistente entre el riesgo y la duración del uso u otros factores de orden temporal. Estos resultados no proveen ninguna base para creer que haya una asociación entre el AMPLR y este cáncer.

**Recomendaciones.** Es preciso realizar otros estudios sobre el cáncer cervical invasor y el AMPLR. Tales estudios deben incluir la recolección de especímenes biológicos para poder evaluar por separado el riesgo en mujeres con y sin pruebas de infección por el virus del papiloma humano.

## CÁNCER ENDOMETRIAL

Los factores que aumentan la exposición del útero a estrógeno no contrarrestado con progesterona, tanto endógeno como exógeno, desencadenan toda una serie de cambios endometriales que van desde una proliferación benigna hasta la hiperplasia atípica y el adenocarcinoma (34). En mujeres posmenopáusicas, la administración simul-

tánea de un progestógeno y de estrógeno exógeno atenúa el efecto carcinógeno de este último en el endometrio (35). El riesgo de cáncer endometrial muestra una marcada tendencia decreciente a medida que aumenta la duración del uso de anticonceptivos orales combinados (36). Estas observaciones sugieren, por razones teóricas, que el AMPLR podría reducir el riesgo de cáncer endometrial.

**Estudios epidemiológicos.** Se han realizado dos estudios epidemiológicos con información sobre el AMPLR y el cáncer endometrial (24, 37). En el primero (24), en que se cotejaron los registros de mujeres atendidas en una gran clínica de planificación familiar estadounidense, se observó un solo caso de leiomiomas entre las 5 000 mujeres que recibieron por lo menos una inyección de AMPLR. No hubo casos de cáncer endometrial, aunque el número de casos previstos fue de 0,83. El pequeño número de casos pronosticados y la posibilidad de que no se hayan detectado todos los cánceres en la cohorte, no permiten sacar ninguna conclusión válida a partir de este estudio.

En un estudio multicéntrico de la OMS (37), solo los centros de Tailandia aportaron suficientes usuarias de AMPLR para contribuir al análisis. Se registraron 122 pacientes con cáncer endometrial confirmado por examen patológico y 939 testigos. Tres casos y 84 testigos habían usado AMPLR en algún momento. El riesgo relativo estimado de cáncer endometrial en mujeres que en alguna ocasión habían usado AMPLR fue de 0,21 (IC95%: 0,06–0,79). Las tres mujeres con cáncer endometrial que habían usado AMPLR también habían recibido estrógeno antes de la menopausia. El efecto protector del AMPLR contra el cáncer endometrial fue por lo menos tan fuerte como el de los anticonceptivos orales combinados.

**Conclusiones.** Si se juntan con otros datos sobre los efectos de los progestógenos en el endometrio, los resultados del estudio de la OMS demuestran que el AMPLR confiere protección contra el cáncer endometrial.

**Recomendaciones.** Es preciso realizar estudios para determinar si el efecto protector del AMPLR observado en Tailandia (37) ocurre en otras poblaciones. Conviene también efectuar otras investigaciones con objeto de determinar si el uso previo de AMPLR sigue ejerciendo un efecto protector contra el riesgo de cáncer endometrial en mujeres de edad avanzada, teniendo en cuenta la influencia de la terapia hormonal durante la menopausia.

Si el estrógeno y el AMPLR se usan simultáneamente, conviene evaluar el efecto de esta práctica en el riesgo de cáncer endometrial.

## CÁNCER DE OVARIO

Hay varias pruebas que apuntan a una relación entre el riesgo de cáncer del ovario y la actividad ovulatoria. En general, los factores que se asocian con una actividad ovulatoria reducida guardan relación con un riesgo más bajo de cáncer ovárico de origen epitelial (38). El uso de anticonceptivos orales reduce mucho el riesgo de este tipo de cáncer. Cinco años de uso o más reducen el riesgo en 50% (39). Puesto que el AMPLR inhibe la ovulación, también podría esperarse que reduzca el riesgo de cáncer del ovario.

**Estudios epidemiológicos.** En dos estudios epidemiológicos se ha evaluado el riesgo de cáncer del ovario en usuarias de AMPLR. En el primero, que ya se describió y que se realizó en mujeres atendidas en una clínica de planificación familiar (24), se observó un caso de cáncer del ovario entre las mujeres que recibieron por lo menos una inyección de AMPLR, aunque se había pronosticado que habría 1,16 casos. El pequeño número de casos de cáncer del ovario y la sospecha de que no todos se hubieran detectado limitan las conclusiones que se pueden sacar a partir de este estudio.

La asociación del AMPLR con el cáncer del ovario se examinó en un estudio de la OMS (40). Un total de 224 mujeres con cáncer ovárico de origen epitelial confirmado por examen histológico fueron comparadas con 1 781

testigos apareadas por edad, clase de hospital y año de la entrevista. El riesgo relativo estimado de cáncer del ovario para mujeres que en algún momento usaron AMPLR, ajustado de acuerdo con el número de nacimientos vivos y el uso de anticonceptivos orales, fue de 1,07 (IC95%: 0,6–1,8).

**Conclusiones.** Según el estudio de la OMS, el uso de AMPLR no guardó ninguna relación con un mayor o menor riesgo de cáncer del ovario. La poca utilidad del estudio para detectar cambios en el riesgo de mujeres que usan AMPLR por largos períodos constituye una limitación. Dado el lugar importante que ocupa el cáncer ovárico entre los problemas de salud pública de muchos países, hacen falta más datos para aclarar esta cuestión.

**Recomendaciones.** Se necesitan estudios para determinar si se confirma la falta de una relación entre el uso de AMPLR y el riesgo de cáncer ovárico de origen epitelial que se observó en Tailandia. Es preciso hacer otros estudios para llegar a conocer los mecanismos biológicos responsables de la carcinogénesis en el epitelio ovárico, prestando particular atención a la hipótesis según la cual tales mecanismos obedecen a una actividad ovulatoria inhibida.

## CONCLUSIONES GENERALES

El Grupo concluyó que no hay pruebas de que las usuarias de AMPLR tengan un mayor riesgo de sufrir cáncer en ninguno de los cuatro tejidos examinados (glándula mamaria, cuello uterino, endometrio y ovario). A la luz de estos resultados, no recomienda restringir el uso de AMPLR como anticonceptivo por temor al riesgo de neoplasia.

Aunque se ha observado un mayor riesgo de cáncer de la mama en ciertos subgrupos de usuarias de AMPLR, tales resultados son difíciles de interpretar. Es poco probable que los tumores observados sean neoplasias nuevas causadas por el AMPLR. Existen pruebas fidedignas de un efecto protector contra el cáncer endometrial.

Gran parte de la información epidemiológica sobre el AMPLR y el cáncer proviene de un solo estudio riguroso, pero las conclusiones sacadas a partir de observaciones epidemiológicas suelen ser más seguras cuando se basan en un mayor número de pruebas. Se necesitan más investigaciones para confirmar o refutar los resultados obtenidos hasta ahora y para abordar otras cuestiones. En particular, el Grupo señaló que se necesitaban más datos sobre el uso prolongado de AMPLR en mujeres jóvenes y que convendría evaluar el efecto del uso simultáneo de estrógenos y AMPLR.

A la hora de evaluar los beneficios y riesgos del AMPLR, se cometería un error de perspectiva si se analizara aisladamente el problema del cáncer. Para decidir si escoger o no este método anticonceptivo, las mujeres y los proveedores de servicios de planificación familiar tienen que considerar todos los beneficios y riesgos que conlleva.

## REFERENCIAS

- Williams DL, et al. Chromosome alterations produced in germ cells of dogs by progesterone. *J Lab Clin Med* 1971;77:417-429.
- Williams DL, et al. Progesterone-induced alterations of oogenesis in the Chinese hamster. *J Lab Clin Med* 1972;79:972-977.
- García Heras J, Coco R. Induction of sister chromatid exchanges in rabbit lymphocytes by medroxyprogesterone. *Medicina* 1982;42:250-254.
- García Heras J, et al. Induction of sister chromatid exchanges in mouse kidney fibroblasts by medroxyprogesterone acetate. *Medicina* 1982;42:255-258.
- Jordan A. Toxicology of depot-medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 1993. (En edición.)
- Lanari C, et al. Induction of mammary adenocarcinomas by medroxyprogesterone acetate in BALB/c female mice. *Cancer Lett* 1986;33:215-223.
- Lanari C, et al. [Induction of mammary adenocarcinomas by medroxyprogesterone in female C3h rats]. *Medicina* 1987;47:652-653. (Resumen 339, en español.)
- Nagasawa H, et al. Medroxyprogesterone acetate enhances spontaneous mammary tumorigenesis and uterine adenomyosis in mice. *Breast Cancer Res Treat* 1988;12:59-66.
- Zaccheo T, et al. Combined and sequential treatment using FCE 21336, a new prolactin-lowering drug, and medroxyprogesterone acetate (mpa) in DMBA-induced tumors in rats. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;20:1193-1197.
- Dauvois S, et al. Additive inhibitory effects of bromocryptine (CB-154) and medroxyprogesterone acetate (mpa) on dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced mammary tumors in the rat. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:891-897.
- Russo IH, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate on the response of the rat mammary gland to carcinogenesis. *British J Cancer* 1989;59:210-216.
- Hussain SP, Rao AR. Modulatory influence of injectable contraceptive steroid medroxyprogesterone acetate on methylcholanthrene-induced carcinogenesis in the uterine cervix of the mouse. *Cancer Lett* 1991;61:187-193.
- Pazos P, et al. Mammary carcinogenesis induced by methyl-N-nitrosourea (MNU) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in BALB/c mice. *Breast Cancer Res Treat* 1991;20:133-138.
- Braunsberg H, et al. Hormonal therapies for breast cancer: can progestogens stimulate growth? *Cancer Lett* 1986;30:213-218.
- Larsson KS, Machin D. Predictability of the safety of hormonal contraceptives from canine toxicological studies. En: Michal F, ed. *Safety requirements for contraceptive steroids*. Cambridge, Massachusetts: Cambridge University Press; 1989:230-269.
- Coleman ME, et al. Acromegalic changes in beagles after long-term progestogen treatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;37:81-182.
- El Etreby MF, et al. Evaluation of effects of sexual steroids on the hypothalamic-pituitary system of animals and man. *Archives Toxicol* 1979;(supl 2): 11-39.
- El Etreby, et al. Comparative endocrine pharmacodynamics of contraceptive steroids. En: Michal F, ed. *Safety requirements for contraceptive steroids*. Cambridge, Massachusetts: Cambridge University Press; 1989:179-192.
- Concannon PW, et al. Gross and histopathologic effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone on the mammary glands of adult beagle bitches. *Fertil Steril* 1981;36:373-387.
- Spellacy WL, et al. The effects of medroxyprogesterone acetate on carbohydrate metabolism: measurements of glucose, insulin, and growth hormone after twelve months' use. *Fertil Steril* 1972;23:239-244.
- Jordan A. FDA requirements for non-clinical testing of contraceptive steroids. *Contraception* 1992;46:499-509.

22. Greenspan AR, et al. The association of depot-medroxyprogesterone acetate and breast cancer. *Contraception* 1980;21:563-569.
23. Danielson DA, et al. Nonestrogenic drugs and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1982;115:329-332.
24. Liang AP, et al. Risk of breast, uterine corpus and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone injections. *JAMA* 1983;249:2909-2912.
25. Lee NC, et al. A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:1247-1254.
26. Paul C, et al. Depot medroxyprogesterone (Depo-Provera) and risk of breast cancer. *Br Med J* 1989;299:759-762.
27. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study. *Lancet* 1991;338:833-838.
28. La Vecchia C. Depot-medroxyprogesterone acetate, other injectable contraceptives and cervical neoplasia. *Contraception* 1993. (En edición.)
29. Oberle MW, et al. Cervical cancer risk and use of depot-medroxyprogesterone acetate in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1988;17:718-723.
30. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Contraception* 1992;45:299-312.
31. Herrero R, et al. Injectable contraceptives and risk of invasive cervical cancer: evidence of an association. *Int J Cancer* 1990;46:5-7.
32. Powell LC, Jr., Seymour RG. Effect of depot-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:36-41.
33. Dabancens A, et al. Intraepithelial cervical neoplasia in women using intrauterine devices and long-acting injectable progestogens as contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:1052-1056.
34. Gusberg SB. Hormonal dependence of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1967;30:287-292.
35. Persson I, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with estrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *Br Med J* 1989;298:147-151.
36. Schlesselman JJ. Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception* 1991;43:557-579.
37. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1991;49:186-190.
38. Brinton LA, Hoover RN. Epidemiology of gynecologic cancers. En: Hoskins WJ, et al., ed. *Principles and practice of gynecologic oncology*. Philadelphia: Lippincott; 1982:1-12.
39. Stanford JL. Oral contraceptives and neoplasia of the ovary. *Contraception* 1991;43:543-555.
40. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991;49:191-195.

## ABSTRACT

### Depot-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) and Cancer: Memorandum from a WHO meeting

Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) is a long-acting progestational contraceptive, which is administered by injection. It was developed in the mid-1960s, when it was seen as a method that would be particularly

useful for women seeking reversible contraception who had difficulty taking a pill every day.

DMPA has been shown to be a highly effective contraceptive, and it has proved acceptable in a variety of settings. The drug is licensed as a contraceptive in more than 90 countries and has been widely used in a number of them, such as Thailand and New Zealand. On a worldwide basis, the licensing, acceptability, and prevalence of use have been influenced by concern that DMPA may increase the risk of cancer. Cancer of the breast has been a particular concern. This Memorandum reviews comprehensively the results of toxicological tests in animals and epidemiological studies in humans concerning the carcinogenicity of DMPA.