

## **Editorial**

### **El corazón del Estudio WHI: Momento para revisar y actualizar las políticas de terapia hormonal**

*Amos Pines, David W. Sturdee, Alastair H. MacLennan, Hermann P. G. Schneider, Henry Burger and Anna Fenton*

En el 2002, inmediatamente luego de la primera publicación de los resultados<sup>1</sup> del *Women's Health Initiative* (WHI por sus siglas en inglés), las actitudes hacia la terapia hormonal (TH) cambiaron dramáticamente. Muchos millones de mujeres en los Estados Unidos<sup>2</sup> y alrededor del mundo suspendieron el uso de productos hormonales, ya que los investigadores del WHI y la presentación de los datos por parte de los medios les indicaron que la TH es peligrosa. El mensaje que se produjo a partir del proyecto patrocinado por la NIH era muy claro: La TH no debe ser recetada para la prevención de enfermedades crónicas en edades avanzadas (por ejemplo, la enfermedad de la arteria coronaria y la osteoporosis), pero aún puede ser considerada a manera de terapia a corto plazo para mujeres que sufren de síntomas severos relacionados a la menopausia. El miedo resultante de riesgos incrementados de enfermedad de la arteria coronaria y cáncer de mama en las usuarias hormonales, produjo que muchas mujeres sufrieran de cambios adversos repentinos en su calidad de vida, luego de la terminación de la TH.

Encontrándose atrapados por su propio mensaje, los investigadores del WHI no pudieron abordar durante 2002-2006 un asunto importante que ya era evidente durante los análisis preliminares – que la edad y los años a partir de la menopausia tenían roles importantes en la determinación de beneficios y riesgos de la TH. No debe ser sorprendente que el estudio WHI no redujo la incidencia de la enfermedad de la arteria coronaria en mujeres en una edad promedio de 63 años en el momento del enrolamiento, las cuales no son las mujeres usuales que buscan la TH para el alivio de los síntomas de la menopausia. Los problemas han surgido debido a la extrapolación inapropiada y a la generalización de estos resultados en su mayoría de mujeres

mayores a las que presentan síntomas en momentos cercanos a la menopausia. Una evaluación detallada de los datos del WHI y los análisis de subgrupos demostraron que las conclusiones iniciales hechas por los investigadores del WHI eran en parte, ambiguas. Se volvió aparente que en el periodo post-menopáusico, la enfermedad de la arteria coronaria no es un riesgo para las usuarias de hormonas. De hecho, los datos sugieren un efecto cardio-protector por parte de la terapia de únicamente estrógenos en el grupo de menor edad (menor de 60 años en el momento de reclutamiento para el estudio)<sup>3,4</sup>. Además, el artículo más reciente sobre la calcificación de la arteria coronaria, refleja ateroma calcificado y carga completa de placa, mostró que 8.7 años luego de la aleatorización, las usuarias de únicamente estrógenos, que eran compatibles en un 80% o más, tenían un 61% menos de placas ateroscleróticas en mujeres que tenían una edad promedio de 55 años en el momento de inicio, comparadas a un grupo de placebo ( $p = 0.004$ )<sup>5</sup>.

En relación al placebo, para mujeres en el estudio de WHI que eran menores a los 60 años de edad, los estrógenos conjugados, *redujeron* por sí solos los siguientes eventos adversos de importancia por cada 10 000 mujeres tratadas anualmente; enfermedad de arteria coronaria en 11, apoplejías en dos, casos de diabetes en 14, fracturas en 56, diagnósticos de cáncer de mama en ocho y muerte en diez. *El único riesgo significativo es un incremento de cuatro trombosis venosas profundas/embolias pulmonares, observadas en su mayoría en mujeres con factores de riesgo de tromboembolia en los años de uso temprano*<sup>6</sup>. Los datos del estudio WHI para la TH combinada deben de ser publicados a razón de permitir un análisis similar de estos riesgos y beneficios en mujeres post-menopáusicas jóvenes.

Este increíble cambio en la interpretación de los resultados del WHI debió haber sido tratado por los investigadores del WHI, pero hasta la fecha, generalmente, han preferido permanecer en silencio. El estudio de WHI se interrumpió de manera prematura ya que un índice global no-validado, una medición que balanceaba algunos de los riesgos y beneficios del uso hormonal (No se incluyó la calidad de vida) excedían un margen de seguridad predeterminado. Los nuevos análisis deberían de haber conducido a una evaluación del índice global para el grupo de edad de 50-59 años, el cual sí mostro menos morbilidad en el grupo de tratamiento versus el grupo de placebo (95 versus 115 casos/10 000 años-persona)<sup>4</sup>. Mientras que se reconoció el

poder reducido de los análisis del subgrupo, el promedio de riesgo y los intervalos de confiabilidad para este resultado deberían de ser publicados, ya que al parecer, en las mujeres menores que inician la TH y que son la gran mayoría de usuarias de TH, el índice global del WHI está a favor del uso de TH. Esto hubiese podido evitar las noticias preocupantes del 2002. También, es razonable asumir que el estudio WHI pudiese haber continuado según lo planeado en al menos los grupos de mujeres más jóvenes y la historia del 2002 se hubiese podido evitar si estos datos hubiesen estado disponibles y hubiesen sido considerados. No es posible cuantificar el daño que se ha producido por la disminución del 50% de uso hormonal, como resultado del estudio WHI. El cálculo de los cambios potenciales relacionados a temas de calidad de vida puede ser muy difícil. Algunas morbilidades relacionadas pueden cambiar y existen datos observacionales convencionales que relacionan una pequeña disminución en las tasas de cáncer de mama con el uso disminuido de TH. Sin embargo, se anticipa de manera segura un incremento en el riesgo de fracturas. En este tema, Gambacciani y sus colegas han calculado que, solamente en los Estados Unidos de América, en los próximos años, habrá un exceso de 43 000 fracturas por año<sup>7</sup>. Tal vez en los próximos años, según las mujeres en el grupo de 50–59 años envejezcan, las consecuencias adversas con respecto a los eventos coronarios también se harán aparentes.

Errores, malas interpretaciones, nuevos análisis de datos y el surgimiento de mejores datos que contradicen conclusiones pasadas, a menudo ocurren en la medicina. Cuando esto sucede, los investigadores participantes y los que han defendido cambios en pautas clínicas basándose en datos que ahora no aplican a la amplia mayoría de mujeres sintomáticas cercanas a la menopausia, tienen una responsabilidad de revisar y cambiar sus conclusiones y consejos previos. Nosotros seremos de los primeros en aplaudir este cambio de opinión más sensato y necesario! Aún hay tiempo de restablecer una perspectiva correcta sobre TH. Con la disminución en el uso de TH, hay ahora pocos prospectos para fundamentar un gran estudio a partir de la menopausia temprana, como el estudio WHI. Una de las fortalezas de dos estudios sobre TH, el WHI y el WISDOM (El cual se detuvo durante el reclutamiento en parte por datos erróneos sobre enfermedad coronaria), debió haber sido que eran financiados de manera independiente de la industria farmacéutica. Sin embargo, los datos completos de ambos se encuentran actualmente protegidos del escrutinio por parte de la comunidad científica. Dos estudios sobre TH de menor envergadura se

encuentran en progreso, el *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS por sus siglas en inglés)<sup>8</sup> y el *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE por sus siglas en inglés), pero estos no reportarán resultados hasta dentro de algunos años. Por ende, no nos disculpamos por repetir el tema de varios editoriales anteriores<sup>9-11</sup> y las declaraciones recientes y recomendaciones actualizadas de la IMS sobre la terapia hormonal post-menopáusica<sup>12</sup>, cuando solicitamos que las agencias regulatorias reevalúen sus declaraciones previas y las actualicen de acuerdo a los nuevos datos. Nuestra valoración actual, el estudio WHI, siendo el proyecto más importante y el más ambicioso en la medicina de la menopausia, ha proveído con un gran perjuicio al bienestar y la salud de mujeres adultas. Escogió estudiar a mujeres asintomáticas de edad avanzada en su mayoría, las cuales eran usuarias no típicas de usuarias de TH. Ellos tenían una respuesta cardiovascular atípica en comparación al efecto cardioprotector observado en prácticamente todos los estudios en momentos cercanos a la menopausia. ¿Tienen los cuerpos regulatorios el corazón y el alma para revisar sus consejos sobre el uso de TH que se basaron principalmente en los resultados tempranos del brazo combinado de TH del estudio de WHI y el estudio observacional controversial, el *Million Women Study*<sup>13</sup>? Bajo nuestro punto de vista, las mujeres ahora pueden estar seguras de que la terapia con estrógenos es segura cuando se inicia en momentos cercanos a la menopausia, con el potencial de incrementar la calidad de vida en mujeres sintomáticas y reducir en ellas el riesgo de enfermedad cardíaca y muerte prematura en el futuro.

## Referencias

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33
2. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS, *et al.* National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47–53
3. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12

4. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77
5. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, *et al.* Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602
6. Hodis HN. Commentary on the WHI Coronary-Artery Calcium Study of Manson *et al.* (reference 5). *North American Menopause Society First to Know electronic newsletter*, 2007 (June): 2–4
7. Gambacciani M, Ciaponi M, Genazzani AR. The HRT misuse and osteoporosis epidemic: a possible future scenario. *Climacteric* 2007; 10:273–5
8. Harman SM, Brinton E, Cedars M, *et al.* KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005; 8: 3–12
9. MacLennan AH, Sturdee DW. WHI, WHI, WHI? *Climacteric* 2004; 7:221–4
10. Sturdee DW, MacLennan AH. The pendulum swings back. *Climacteric* 2006; 9: 73–4
11. MacLennan AH, Sturdee DW. Long-term trials of HRT for cardioprotection – is this as good as it gets? *Climacteric* 2007; 10: 1–4
12. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, *et al.*, on behalf of the Board of the International Menopause Society. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–94
13. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric* 2004; 7: 3–7