

WHI: ¿Qué hay de nuevo en los nuevos datos?

**Marta Colodrón
Camil Castelo-Branco**

Institut Clínic
de Ginecologia,
Obstetrícia
i Neonatologia
Hospital Clínic
IDIBAPS
Facultad de Medicina
Universidad
de Barcelona

En 1998, el estudio HERS (*Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study*), el primer gran estudio clínico randomizado, sorprendió a todos demostrando un aumento de eventos cardiovasculares durante el primer año de tratamiento sin encontrar beneficio a más largo plazo. Se comparaban tratamiento de combinación estrógenos más progesterona con placebo en 2763 mujeres con enfermedad coronaria previa. Este estudio también describía un aumento de tromboembolismos venosos en el grupo de estrógenos más progesterona.

Cuatro años más tarde, uno de los brazos del estudio WHI (*Women's Health Initiative*) se detuvo antes de tiempo, tras 5,6 años de seguimiento, debido al aumento de eventos adversos. En el estudio se incluían 16608 mujeres sanas postmenopáusicas, con edades comprendidas entre 50 y 80 años, con útero, tratadas con estrógenos más progesterona. En ellas se evidenció un aumento del riesgo de accidente coronario, accidente cerebrovascular, cáncer de mama y embolismo pulmonar. Estos malos resultados se agravaron con la observación de un aumento significativo del doble de demencia entre las mujeres mayores de 65 años.

El WHI prosiguió con 10739 mujeres sanas postmenopáusicas histerectomizadas, las cuales fueron randomizadas en un grupo con tratamiento con estrógenos (0,625 mg/día de ECE) o en el grupo placebo. Como en el HERS, la hipótesis principal del WHI con solo estrógenos era que la THS reduce el riesgo de Enfermedad cardiovascular (ECV). El principal efecto adverso contemplado era el cáncer de mama, donde se esperaba un aumento del riesgo.

El estudio se ha finalizado tras 7 años de seguimiento, un año antes de lo previsto, principalmente porque se concluyó que se disponía ya de información suficiente.

Un hallazgo común a los 3 estudios (HERS, WHI estrógenos+progesterona, WHI estrógenos) es el aumento de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV)

tanto en el grupo de solo estrógenos como en el de asociados a progesterona. Éste es el único efecto adverso estadísticamente significativo atribuible al estrógeno sólo, con un aumento de un 0,12% de ACV.

Se observa una tendencia al aumento del embolismo pulmonar en los 3 estudios, aunque este riesgo se atenúa y no es estadísticamente significativo en el brazo de sólo estrógenos. El cáncer de colon disminuía significativamente en el WHI estrógenos más progesterona pero no en el brazo de sólo estrógenos. Un beneficio importante de ambos brazos de tratamiento del WHI era la disminución significativa del riesgo de fractura de cadera. Los hallazgos del WHI estrógenos solos difieren marcadamente de los del HERS y WHI estrógenos más progesterona en lo que respecta al cáncer de mama. En estos dos últimos, el riesgo de cáncer de mama se incrementaba en un 25%, y en el WHI sólo estrógenos el riesgo se reduce un 23%. La reducción de riesgo de cáncer de mama observada en este único estudio (WHI estrógenos solos), que no es estadísticamente significativa y no concuerda con la evidencia previa, es interpretada por ahora como debida al azar.

El WHI estrógenos solos incluye un menor número de mujeres que el WHI estrógenos más progesterona lo cual puede reducir la potencia de los efectos hormonales observados, pero esto se compensa con una mayor duración del estudio, lo que se traduce en tasas más altas de ECV, ACV y muerte. La potencia se redujo por el alto grado de no cumplimiento, alcanzando hasta el 50% a los 7 años de seguimiento del estudio. Este porcentaje es mayor que el 35% observado en el estudio de estrógenos más progestágenos y produce un sesgo por intención de tratar favorable a la hipótesis nula.

En los 3 estudios, la edad media de las participantes era alrededor de 60 años, lo cual hace pensar que estos resultados pueden no ser aplicables a los tratamientos de comienzo al principio de la menopausia. Con respecto a esto, el WHI estrógenos solos encuentra que el subgrupo de mujeres de la década

Correspondencia:
Camil Castelo-Branco
Institut Clínic
de Ginecologia, Obstetrícia
i Neonatologia
Hospital Clínic i Provincial
de Barcelona
Villarroel, 170
E-mail:
castelo@medicina.ub.es

Tabla 1.
Riesgos Relativos (95%
Intervalo de confianza)

Evento	HERS (E+P)	WHI (E+P)	WHI E
ECV	0,99(0,80-1,22)	1,29(1,02-1,63)	0,91(0,75-1,12)
ACV	1,23(0,89-1,70)	1,41(1,07-1,85)	1,39(1,10-1,77)
Embolia pulmonar	2,79(0,89-8,75)	2,13(1,39-3,25)	1,34(0,87-2,06)
Cáncer mama	1,30(0,77-2,19)	1,26(1,00-1,59)	0,77(0,59-1,01)
Cáncer colon	0,69(0,32-1,49)	0,63(0,43-0,92)	1,08(0,75-1,55)
Fractura cadera	1,10(0,49-2,50)	0,66(0,45-0,98)	0,61(0,41-0,91)
Muerte	1,08(0,84-1,38)	0,98(0,82-1,18)	1,04(0,88-1,22)
Índice global		1,15(1,03-1,28)	1,01(0,91-1,12)

ECV: enfermedad cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; E+P: estrógenos más progesterona; E: estrógenos.
Datos basados en un análisis por intención de tratar.

más joven (50-59 años) parecen responder a los estrógenos de manera más favorable que el resto de las mujeres de mayor edad, para muchos de los endpoint incluyendo el índice global. Aunque la tasa de riesgo sea similar en las mujeres de todas las edades, los riesgos absolutos difieren sustancialmente. En general, el riesgo absoluto de muchas enfermedades se dobla en cada década de la vida. De esta manera las mujeres en la década de los 50 tienen la mitad de riesgo que las de los 60 y un cuarto de riesgo comparadas con las que superan los 70 años. Esto significa que cualquier efecto de la terapia hormonal será menos marcado en mujeres más jóvenes. El encuentro de hallazgos más favorables en mujeres de 50 a 59 años y el bajo riesgo absoluto de eventos adversos a esta edad, sugieren que es razonable el uso de estrógenos solos para tratar síntomas climatéricos durante un tiempo limitado al inicio de la menopausia.

En informes posteriores se publicarán resultados adicionales de este estudio que pueden tener importante impacto sobre la valoración de los efectos de los estrógenos solos. Estos resultados han sido resumidos en una publicación de prensa del *National Institutes of Health* (NHI) justo cuando se terminó el estudio. Se encuentra una tendencia al incremento del riesgo de probable demencia y/o empeoramiento cognitivo leve en el grupo de estrógenos solos.

En resumen, los estudios WHI sugieren que los estrógenos solos tienen ventajas sobre los estrógenos más progesterona para tratar a mujeres postmenopáusicas.

Los estrógenos solos tienen menos resultados adversos (aumenta ACV y probablemente embolia pulmonar) que en combinación (ACV, ECV, embolia pulmonar y cáncer de mama), y ambos regímenes tienen un importante beneficio (disminución de fracturas). Sin embargo, este riesgo-beneficio no tiene en cuenta los hallazgos sobre demencia. Además, no hay que olvidar que los estrógenos solos en mujeres con útero intacto, aumentan el riesgo de cáncer de endometrio y de sangrados uterinos.

Finalmente, la evidencia disponible apoya las siguientes implicaciones clínicas:

La THS es efectiva para tratar los síntomas menopáusicos vasomotores; sin embargo, incluso los estrógenos solos tienen efectos adversos por lo que parece prudente administrar bajas dosis y hacer tratamientos de corta duración.

En ausencia de evidencia, no se debería prescribir una terapia de sustitución hormonal para prevenir una enfermedad crónica. Aunque es posible que otros preparados hormonales diferentes o a otras dosis puedan ser más beneficiosas, éstas deberían ser demostradas en otros ensayos (Tabla 1).

Bibliografía recomendada

- Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Writing Group 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.
- Shumaker SA, Legault C, Thal L, *et al.* Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47-53.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.