



BOLETIN DE LA SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO

Fundada el 11 de Octubre de 1991 para la promoción del conocimiento en Menopausia y Envejecimiento

NUMERO ESPECIAL:
El WHI y la THR

Vol. 7, Nº 3 - septiembre de 2002

Editor Invitado

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Editores

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Dr. Patricio Contreras Castro

Comité Editorial

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Dr. Patricio Contreras Castro

Dr. Oscar González Campos

Dra. Isabel Valdivia Bernstein

Dra. Paulina Villaseca Delano

La Sociedad Chilena de Climaterio agradece el auspicio y colaboración permanente en la publicación de este boletín, a la Industria Farmacéutica representada por los laboratorios:

MERCK



NOVARTIS

SCHERING

Edición de 6.000 ejemplares que se distribuyen a todo Chile.

Diseño y producción BYWATERS

Editorial	1	La THR Antes y Después del WHI y del HERS II.
Artículos	2	Estudios observacionales versus estudios prospectivos controlados. Visión desde la práctica clínica
	4	El Estudio WHI y sus Resultados
	6	Cáncer de mama y THR combinada continua. Evidencias del WHI
	8	Exposición Mamaria a Progestinas e Incremento del Riesgo de Cáncer Mamario
	10	Incremento de Riesgo Cardiovascular con THR Combinada Continua. ¿Cómo Interpretar los Resultados?
	12	Resultados del Estudio WHI en la Salud Ósea y en el Riesgo de Cáncer Colo-Rectal
	14	Resultados Cardiovasculares y No Cardiovasculares del HERS II
	16	Estudio WHI: Opiniones del Mundo
	18	Posición Oficial de la Sociedad Chilena de Climaterio sobre el Impacto del Estudio WHI. Sugerencias Terapéuticas

Palabras del Presidente

La THR antes y después del WHI

Conscientes de nuestra responsabilidad frente a la publicación de los hallazgos del estudio WHI, hemos decidido la pronta entrega de este Boletín Especial, a cargo del Dr. Marcelo Bianchi. El siglo XX se caracterizó por una inusitada extensión de la vida, determinando que una proporción creciente de mujeres experimentara por más de tres décadas las consecuencias de la castración fisiológica: a la usual atrofia urogenital se le suman a menudo la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares y un deterioro cognitivo importante. La THR previene la atrofia urogenital y la osteoporosis. Los estudios epidemiológicos han sugerido que la THR proporciona una importante protección cardiovascular y que incluso protegería de la aparición de una demencia de Alzheimer. Pero estos estudios demostraron también que los estrógenos orales aumentaban levemente el riesgo de cáncer de mama y en forma más importante, la enfermedad trombo-embólica, aunque los riesgos absolutos eran muy pequeños. El WHI, primer gran estudio experimental diseñado para determinar los riesgos y beneficios de la THR, comparó los efectos de un preparado combinado continuo con los del placebo, en más de 16.000 mujeres "sanas" entre 50 y 79 años. El estudio debió suspenderse debido a un exceso de cánceres de mama y se asoció a un incremento de riesgo cardiovascular. El incremento de riesgo mamario con el agregado de progestinas a los estrógenos había sido pronosticado 14 años atrás; los



Onofre Jarpa (1849-1940)
Lucía Correa Guzmán, (Pastel)

hallazgos cardiovasculares por su parte probarían que la THR oral no puede ser usada para prevenir en forma primaria la enfermedad cardiovascular. Ya se sabía que la THR con el mismo combinado continuo no proporcionaba prevención cardiovascular secundaria (estudio HERS). Estos estudios obligan a replantear la THR y a adaptarla a los nuevos conocimientos. La THR está indicada en mujeres sintomáticas con deterioro de su calidad de vida. Su indicación como prevención primaria de enfermedad cardiovascular deja de tener validez, por ahora. Probablemente la vía percutánea de administración de estrógenos se torne más popular ya que esta modalidad no induce un estado

pro-inflamatorio ni pro-trombótico. Además, es probable que la exposición mamaria a progestinas se reduzca en los nuevos esquemas de THR y que los clínicos opten por usarlas en dosis menores, a intervalos mayores y/o por vías caracterizadas por un reducido ingreso de estos esteroides a la sangre, como son la vía vaginal (progesterona) y la vía endometrial, con dispositivos intra-uterinos medicados con progesterona o levonorgestrel.

Las sociedades de climaterio reúnen a un grupo importante de profesionales interesados en la salud de la mujer después de la menopausia. Los medios terapéuticos que ellos usen son menos importantes que la acumulación de conocimientos y destrezas que los capacitan para enfrentar el desafío de una tercera edad de la mujer en salud y dignidad. ■

Estudios Observacionales versus Estudios Prospectivos Controlados. Visión desde la Práctica Clínica



*Dr. Italo Campodónico G.
Profesor Titular de Obstetricia y
Ginecología Facultad de Medicina
Universidad de Chile*

La epidemiología estudia la distribución y determinantes de la frecuencia de enfermedades en poblaciones humanas. El objetivo primario de un estudio epidemiológico es evaluar la relación entre un factor ambiental (exposición) y la enfermedad de interés (resultado). El objetivo de salud pública es, sin embargo, identificar aquellas exposiciones que sean modificables, permitiendo así prevenir y minimizar la prevalencia e incidencia de la enfermedad en la población. Es importante considerar que la base de toda evidencia epidemiológica es estadística y probabilística.

En términos generales los estudios epidemiológicos pueden ser de dos tipos: estudios experimentales y estudios no-experimentales, conocidos también como estudios observacionales.

Dentro de los estudios experimentales se incluye los ensayos clínicos de intervención, cuyos diseños los hacen científicamente más rigurosos, en los que la exposición (en este contexto referida como un tratamiento o intervención) se encuentra bajo directo control del investigador. Estos estudios proveen evidencia sobre causalidad, al demostrar que la exposición es una "causa" del resultado. Los ensayos clínicos aleatorizados representan el tipo más efectivo de estudios utilizados para evaluar los efectos de una intervención, tales como una droga, una nueva terapia u otras intervenciones médicas. En estos estudios los sujetos incorporados son generalmente un grupo de pacientes identificados como "elegibles" (por cumplir con todos los requisitos y criterios preestablecidos), los cuales son asignados en forma aleatoria al grupo experimental o al grupo control. Este tipo de estudio es el que más se asemeja a los experimentos controlados de laboratorio. Los principales tópicos metodológicos se refieren a evitar sesgos sistemáticos, aumentando así las posibilidades de detectar diferencias reales entre los grupos.

Los estudios epidemiológicos observacionales, no-experimentales, por el contrario, sólo pueden demostrar una "asociación" entre la exposición y los resultados, y como tales no establecen causalidad. Estos estudios pueden ser de corte transversal (la exposición y los resultados son medidos simultáneamente en un punto en el tiempo) o longitudinales (la exposición y resultados son medidos o estimados en diferentes puntos en el tiempo).

Los estudios de caso-control comparan personas con la enfermedad con aquellas sin enfermedad; los datos sobre la exposición son reunidos en forma retrospectiva, por lo que se les denomina también como estudios retrospectivos. La mayor parte de los estudios realizados para examinar el efecto de factores ambientales sobre la incidencia del cáncer de mama han sido del tipo caso y control. Sus ventajas son que son relativamente poco onerosos y pueden ser completados en períodos cortos de tiempo, permitiendo a los investigadores evaluar datos sobre los efectos de una variedad de exposiciones sobre los resultados. Su principal resultante estadística se denomina "odds ratio"(OR), la cual indica la probabilidad de tener la enferme-

dad comparando a los grupos expuesto y no-expuesto. Los principales tópicos metodológicos en este tipo de estudios se relacionan con el pareo de casos y controles, diversos tipos de sesgos de información, así como el apropiado empleo de técnicas estadísticas con el fin de ajustar los efectos de factores confundentes conocidos.

Los estudios de cohorte, referidos también como estudios de seguimiento o longitudinales, comparan sujetos expuestos al o a los factores en cuestión con aquellos no expuestos. El estudio sigue, en forma prospectiva, a los sujetos en el tiempo, para deter-

minar diferencias en los resultados entre dos o más grupos. Los estudios prospectivos entregan una evidencia de causalidad más fuerte que los estudios retrospectivos, pero resultan más costosos y difíciles, especialmente si los eventos son poco frecuentes o toman un largo tiempo para desarrollarse. A diferencia de los estudios experimentales, el control de los efectos de otros factores es realizado mediante ajustes estadísticos de la relación entre "exposición" y "resultados". El riesgo relativo (RR) de adquirir la enfermedad para sujetos expuestos versus no expuestos es el principal dato estadístico, el que deriva directamente de los resultados de estos estudios prospectivos.

Se encuentran en marcha y son bien conocidos diversos estudios prospectivos sobre la salud de la mujer, que continúan aportando información sobre variados "resultados", incluyendo el cáncer de mama. The Nurses Health Study, conocido también como estudio de las enfermeras americanas, iniciado por investigadores de la Universidad de Harvard es un estudio prospectivo cuyos resultados están aportando fuerte evidencia sobre el efecto de factores reproductivos, de la ingesta alcohólica, el IMC, el uso de anticonceptivos y de HTR sobre el riesgo de cáncer de mama.

Factores confundentes y sesgos

Debe tenerse en cuenta que en investigación epidemiológica una asociación observada (o la ausencia de ella) entre exposición y resultado, puede ser el efecto de un tercer factor asociado con la exposición, pero que afecta en forma independiente el riesgo de desarrollar la enfermedad. Factores confundentes que deben ser controlados al estudiar la exposición a hormonas esteroidales y el riesgo de cáncer de mama incluyen: edad, edad de la menarquia, estado menopáusico, historia reproductiva, uso previo de terapia hormonal, dieta, consumo de alcohol, índice de masa corporal, historia familiar de cáncer de mama, etc. Los sesgos son debidos al diseño del estudio (sesgos de detección o vigilancia, de selección, del observador, de publicación, etc.)

Los impulsores de la Medicina Basada en la Evidencia postulan que, las terapias utilizadas en la clínica, deben haber sido probadas previamente en ensayos controlados, prospectivos y con asignación aleatoria, en los cuales los sujetos son asignados al azar a placebo o

tratamiento. Son considerados en la actualidad el "patrón de oro" en investigación médica y se consideran superiores a los estudios observacionales, en los cuales es el propio paciente el que decide tratarse. Los beneficios que se puede esperar de la THR serían, en realidad, mucho menores que los sugeridos por los estudios epidemiológicos de observación, ya que las mujeres que deciden usarla son más sanas y tienen mejores hábitos que aquellas que optan por no usarla, produciéndose lo que se ha dado en llamar "el sesgo de la usuaria saludable".

Los médicos hemos creído por años que la THR podría prevenir la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares, además de ayudar a prolongar la vida. Sin embargo la evidencia científica más rigurosa, a partir de estudios controlados, estaría demostrando que estas maravillas no se sostienen bajo escrutinio científico riguroso (estudios HERS y WHI).

El estudio HERS de prevención secundaria, la THR administrada en forma combinada continua, a mujeres con antecedentes de enfermedad coronaria, en vez de proteger de los infartos y accidentes cerebro-vasculares, aumentaba estos riesgos, especialmente durante el primer año de uso, en que el riesgo de infarto aumentó un 50%.

En el estudio WHI detectó durante los tres primeros años de la investigación, un leve aumento de los infartos, accidentes cerebro-vasculares y embolias pulmonares, entre las mujeres que recibieron estrógenos conjugados equinos 0.625 mg/día y medroxiprogesterona acetato 2,5 mg/día en forma combinada continua comparadas con el grupo placebo. A partir del cuarto año de uso se observó un aumento significativo del RR para cáncer de mama, lo que motivó la suspensión prematura del estudio, al completarse un promedio de 5.2 años de seguimiento.

¿Sirven los estudios de observación?

La mayoría de nuestros conocimientos y comprensión de las relaciones entre factores ambientales y el riesgo de cáncer de mama se originan primariamente en estudios observacionales.

La glorificación de los estudios prospectivos, doble ciego y aleatorizados no es compartida por todos. Muchos epidemiólogos postulan que los estudios observacionales no representan investigaciones triviales y que de ninguna forma se podría prescindir de ellos, ya que muchas veces, por no decir la mayoría de las veces, constituyen la única forma éticamente aceptable de estudiar la respuesta a medicamentos en seres humanos.

Se argumenta que las mujeres que deciden utilizar THR son más delgadas, comen mejor, fuman y beben menos y hacen más ejercicios que las no usuarias. La existencia del sesgo de la usuaria saludable, en los estudios de observación, debe ser considerado y de hecho, muchas veces, los expertos estadísticos toman en consideración estas diferencias para llegar a conclusiones.

Si bien las conclusiones de los estudios prospectivos y controlados con frecuencia son diferentes de las obtenidas de los estudios de observación, debemos tener en cuenta que estos ensayos clínicos controlados, no siempre son infalibles. Un epidemiólogo de Oxford señala a este respecto que un estudio controlado y prospectivo concluyó que la vitamina E protegía las coronarias, como ya lo habían mostrado diversos estudios no controlados de observación. Sin embargo recientemente, un estudio prospectivo mucho más grande demostró lo opuesto.

Sabido es que las participantes en el lapidario estudio HERS, además

de la terapia hormonal, mantuvieron los otros medicamentos para proteger sus coronarias (estatinas, hipotensores, hipoglicemiantes, aspirina, etc.), lo que puede haber contribuido a distorsionar los resultados. En la práctica clínica las pacientes son seres concretos que deciden la utilización de THR en forma conjunta con su médico. En los estudios prospectivos y controlados los sujetos son entes abstractos, reclutados en forma impersonal, muchas veces a través de avisos en la prensa o encuestas telefónicas, sin derecho a decidir de acuerdo a sus real necesidades y preferencias. Algunas de las características de estas poblaciones, como por ejemplo las incorporadas al estudio WHI, resultan curiosas y poco representativas de las mujeres reales, que vemos en la práctica clínica (con relación a edad, estado nutricional, etc.)

Es posible que sea el tipo de persona que recibe la THR el factor más importante en el éxito de ésta, superior aún a los efectos específicos de los medicamentos. Si se llegara a concluir que la auto-selección de las pacientes para recibir THR es un predictor importante del éxito de ésta, resultaría vital entregar a las candidatas a ser tratadas los elementos de juicio para alcanzar una decisión informada.

En la vida real el médico tiene muchas más incertidumbres que evidencias y no le es posible practicar una Medicina Basada en la Evidencia, teórica y bien fundamentada. No se puede tener todas las evidencias para actuar, ni evitar correr riesgos. Tiene a su paciente al frente y debe transmitirle lo que se sabe y a veces, también lo que es dudoso, haciendo que ella misma sea parte del proceso de decisión. La decisión de no ofrecer THR es aceptar las consecuencias de la menopausia no tratada y, a nuestro juicio, no está bien fundamentada en ausencia de contraindicaciones formales. Por otra parte la decisión de mantener la THR en el tiempo, en una paciente en particular, debe estar sujeta a revisión permanente por la dupla paciente-médico. La práctica clínica representa un destilado esencial, basado en evidencia, criterio y experiencia.

A veces, el mejor método de investigación conduce a resultados absurdos y métodos mucho más simples resultan superiores. Las que ayer eran "verdades definitivas", hoy yacen por los suelos. Debemos ser modestos observadores de los avances de la ciencia y aplicarlos sin dogmatismos, teniendo como norte mantener la salud de la mujer después de la menopausia a través de medidas preventivas. ¿Cuáles instrumentos farmacológicos usemos, hormonales o no, resulta menos relevante!

En la práctica diaria se nos consulta, muy a menudo, si estamos a favor o en contra de la hormonoterapia de reemplazo en la menopausia, como si ése fuera un tema sobre el que debemos tomar partido, y que lamentablemente muchos médicos adoptan una postura similar, lo cual confunde aún más al público.

La THR ha sido, es y seguirá siendo, por largo tiempo, un tratamiento controvertido y polémico. Lo que no podemos perder de vista es que la prolongación de la vida más allá de la menopausia es en sí misma un hecho artificial, con consecuencias deletéreas para la salud, parcialmente como resultado del hipoestrogenismo prolongado en el tiempo.

Sólo artificialmente, lo más probable utilizando fármacos, podremos balancear esta situación para asegurar una vejez digna y saludable a nuestras mujeres.

Seguramente, lo que irá variando en el tiempo serán las modalidades de administración de la THR y el arsenal terapéutico que tengamos a nuestra disposición. ■

Riesgos y Beneficios de Estrógeno más Progesterona en Mujeres Posmenopáusicas Sanas. Estudio WHI

Principales resultados del estudio controlado y aleatorizado "Women Health Initiative" (WHI)



Dr. Marcelo Bianchi P.
Profesor Auxiliar Departamento de
Obstetricia y Ginecología P. Universidad
Católica de Chile
Vicepresidente Sociedad Chilena
de Climaterio

Introducción

El estudio "Women Health Initiative (WHI) se enfocó en diferentes estrategias existentes que podrían potencialmente reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama y colon, y fracturas en mujeres posmenopáusicas. Entre 1993 y 1998 el WHI reclutó 161.809 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años de edad y las incluyó en diferentes seguimientos clínicos (un trabajo de consumo bajo de grasas, un trabajo con suplementación de calcio y vitamina D y dos trabajos de uso de hormonas en mujeres posmenopáusicas). Las pacientes fueron reclutadas de 40 centros distintos de Estados Unidos. El artículo que se revisa a continuación se refiere a los principales resultados del trabajo de estrógeno y progesterona en mujeres posmenopáusicas sanas con útero y que fue programado para finalizar el año 2005.

El estudio fue interrumpido precozmente a los 5,2 años basado en que la incidencia de cáncer de mama superó el criterio establecido como criterio de interrupción. Una rama paralela de este trabajo con uso de estrógenos solos en mujeres sin útero continúa dado que no se han superado los límites de riesgos fijados. Su finalización se encuentra programada para marzo de 2005 con un promedio de seguimiento de 8,5 años.

Objetivo

Evaluar los riesgos y beneficios de la combinación de terapia hormonal de reemplazo más utilizada en Estados Unidos

Diseño

El componente de estrógeno y progesterona del WHI es un trabajo de prevención primaria controlado y randomizado, planeado para 8,5 años de duración que incluyó 16.608 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años con útero al inicio del estudio. Las participantes recibieron estrógenos conjugados equinos en dosis de 0,625 mg/día más acetato de medroxi-progesterona 2,5 mg/día en forma continua en 1 tableta o placebo. El grupo que recibió hormonas fue de 8.506 mujeres y el grupo placebo incluyó 8.102 pacientes. (Tabla N° 1).

Como objetivo principal se definió disminución de enfermedad

cardiovascular (infarto cardíaco no fatal y muerte de causa cardiovascular) y como resultado adverso principal se definió cáncer invasor de mama. Se calculó un índice global de riesgo y beneficio que incluyó los 2 objetivos primarios más accidentes cerebro vasculares, trombo embolismo pulmonar, cáncer de endometrio, cáncer colorectal, fractura de cadera y muerte por otras causas.

Resultados

El 31 de mayo de 2002 el grupo de monitorización del estudio, luego de un promedio de 5,2 años de seguimiento, recomendó la suspensión debido a la incidencia de cáncer de mama en el grupo

TABLA N°1
Características principales básicas de la población

Característica	Estrog+ Proges (n=8506)	Placebo (n=8102)	p valor
Edad			
50-59	2839(33,4)	2683(33,1)	
60-69	3853(45,3)	3657(45,1)	.80
70-79	1814(21,3)	1762(21,7)	
Uso Hormonas			
No	6289(73,9)	6024(74,4)	
Pasado	1674(19,7)	1588(19,6)	.33
Actual	548(6,4)	487(6,0)	
IMC (Kg/m ²)			
< 25	2579(30,4)	2479(30,8)	
20-29	2992(35,3)	2834(35,2)	.89
> 30	2889(34,2)	2737(34,0)	
Paridad			
Sin Hijos	856(10,1)	832(10,3)	
1 o más hijos	7609(89,9)	7233(89,7)	.69
HTA cr.	3039(35,7)	2949(36,4)	.37
Uso Aspirina	1623(19,1)	1631(20,1)	.09
Antec. familiar Cáncer Mama	1286(16,0)	1175(15,3)	.28

TABLA N° 2
Resultados de Enfermedad Cardiovascular

Resultado	TRH (n=8505)	Placebo (n=8102)	Riesgo Relativo	IC Nominal
Enf Cardiovascular (ECV)	164(0,37)	122(0,30)	1,29	1,02-1,63
Muerte x ECV	33(0,07)	26(0,06)	1,18	0,70-1,97
Infarto No Fatal	133(0,30)	96(0,23)	1,32	1,02-1,72
AVE	127(0,29)	85(0,21)	1,41	1,07-1,85
Fatal	16(0,04)	13(0,03)	1,20	0,58-2,50
No Fatal	94(0,21)	59(0,14)	1,50	1,08-2,08
Enf. Tromboembólica	151(0,34)	67(0,16)	2,11	1,58-2,82
T. Venosa Profunda	115(0,26)	52(0,13)	2,07	1,49-2,87
Embolismo Pulmonar	70(0,16)	31(0,08)	2,13	1,39-3,25
Enf. Cardiovascular Total	694(1,57)	546(1,32)	1,22	1,09-1,36

de tratamiento que superó los límites previamente establecidos como efecto adverso, y el índice global indicaba que los riesgos eran mayores que los beneficios.

Cardiovascular: El número de eventos cardiovasculares fue bajo. La tasa de eventos en el grupo de tratamiento se vio incrementada en un 29% (37 vs. 30 casos por 10.000 mujeres año) lo que alcanzó significación estadística. El exceso está aportado principalmente por infartos no fatales, sin observar diferencia significativa en muertes por causa cardiovascular o procedimientos de revascularización. El aumento de eventos se observa desde el primer año de uso de hormonas y se mantiene relativamente constante durante los 5 años de seguimiento (Tabla N° 2).

Cerebro vascular: El número de accidentes vasculares encefálicos también aumentó (41% de aumento del riesgo relativo, 29 vs. 21 casos por 10.000 mujeres por año). El grupo de tratamiento con estrógeno y progesterona presentó el doble de episodios de trombo embolismo venoso, tanto en trombosis venosa profunda como trombo embolismo pulmonar (casos de trombosis venosa 34 vs. 16 por 10.000 mujeres año. (Tabla N° 2).

Cáncer de Mama: Se observó un 26% de aumento del riesgo relativo de cáncer de mama invasor y este exceso comenzó a manifestarse a partir del cuarto año de seguimiento del estudio. No hubo diferencia con el grupo placebo con relación a cáncer in situ de mama. Al analizar los 2 grupos no se encontró diferencia en riesgo de cáncer mama al ajustar por edad, índice de masa corporal o antecedente familiar de cáncer de mama. Sin embargo sí hubo diferencia al ajustar por el uso previo al estudio de terapia de reemplazo hormonal (TRH). El 73,9% de las pacientes no había usado previamente TRH y en este grupo no se observó un aumento del riesgo relativo con relación al placebo (RR 1,06). El 100% del exceso de cáncer de mama estuvo dado por el 19,7 % de pacientes con uso de TRH previo al inicio del estudio (Tabla N° 3).

Cáncer de Colon: La incidencia de Cáncer Colorectal se redujo en un 37% (10 casos vs. 16 por 10.000 mujeres año). Esta reducción se manifiesta desde el inicio del estudio y perdura durante el seguimiento (Tabla N° 3).

Cáncer de Endometrio: No se encontró diferencia entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo para este cáncer como tampoco para cáncer pulmonar.

Fracturas: Se produjo un tercio de reducción tanto en fracturas de cadera como vertebrales lo que alcanza significación estadística. También se observó un 23 % de reducción de otras fracturas osteoporóticas y un 24% de disminución del total de fracturas. (Tabla N° 3).

TABLA N° 3
Resultados de Cáncer y Fracturas

Resultado	TRH (n=8505)	Placebo (n=8102)	Riesgo Relativo	IC Nominal
Cáncer				
Invasivo Mama	166(0,38)	124(0,30)	1,26	0,70-1,97
Colon- Recto	45(0,10)	67(0,16)	0,63	0,43-0,92
Endometrio	22(0,05)	25(0,06)	0,83	0,47-1,47
Fracturas				
Cadera	44(0,10)	62(0,15)	0,66	0,45-0,98
Vértebra	41(0,09)	60(0,15)	0,66	0,44-0,98
Otras Osteoporóticas	579(1,31)	701(1,70)	0,77	0,69-0,86

Conclusión

El índice global de riesgo / beneficio del estudio, al cabo de un promedio de 5,2 años de seguimiento, se inclina hacia un aumento de los riesgos con relación a los beneficios seleccionados en el estudio entre mujeres posmenopáusicas norteamericanas sanas. Se observó un aumento significativo de enfermedad cardiovascular, cerebro vascular y cáncer de mama y una reducción significativa de cáncer de colon y fracturas osteoporóticas. Sin embargo no se observó diferencia en la mortalidad de cualquier causa entre ambos grupos del estudio.

El perfil de riesgo-beneficio encontrado en el trabajo con la combinación específica de drogas utilizadas y su vía de administración, plantea como no viable su utilización en prevención de enfermedades crónicas en el grupo etario de pacientes estudiadas. Este esquema no debe ser iniciado o mantenido para prevención primaria de enfermedad cardiovascular. ■

Cáncer de Mama y THR Combinada Continua. Evidencias del WHI

El temor al cáncer de mama como consecuencia de la terapia de reemplazo hormonal (THR) constituye una de las razones que refieren las mujeres para no iniciar o suspender la terapia.

A pesar de décadas acumuladas de observación, la verdadera relación entre THR y riesgo de cáncer mamario no está definitivamente aclarada. La incidencia del cáncer mamario varía mucho en las distintas poblaciones analizadas.

Datos sustanciales de estudios en animales y en humanos sugieren una relación entre los estrógenos (endógenos y exógenos), y el riesgo de cáncer mamario. Entre los datos epidemiológicos que asocian a los estrógenos endógenos, podemos mencionar una menarquia precoz, una menopausia tardía y la obesidad posmenopáusica, por el contrario la ooforectomía antes de los 35 años o una menopausia temprana disminuyen el riesgo.

Existe evidencia entre los niveles de estradiol endógeno y el riesgo de cáncer de mama, es así como Thomas et al en 1997 encontró que los niveles elevados del estradiol, se correlacionaban positivamente con el riesgo de cáncer mamario. Otro marcador de hiperestrogenemia lo constituye la densidad ósea, ya que las mujeres posmenopáusicas con mayor densidad ósea tienen una elevación del riesgo de cáncer mamario con relación a aquellas con densidades bajas (Zhang et al, 1997). Otro marcador de importancia lo constituye la densidad mamográfica. Así la densidad alta en la mamografía se asocia a mayor incidencia de cáncer mamario (Boyd 2000).

¿Son Mitogénicos los Progestágenos?

Mientras los estrógenos son indiscutiblemente mitogénicos para las células epiteliales mamarias, existe considerable incertidumbre con relación a los efectos de los progestágenos.

Diversas evidencias hicieron plantear en 1987 a Henderson, Ross y Pike, la hipótesis que el riesgo de cáncer mamario al exponer la glándula a estrógenos se ve aumentado con la exposición a progesterona o progestinas. La proliferación epitelial mamaria, no se reduce como lo hace el endometrio en la fase lútea, sino que alcanza sus niveles más altos en ese momento.

Un estudio reciente pero aún no reproducido, mostró que los niveles de progesterona salival en la fase lútea eran máximos en los países con alta incidencia de cáncer mamario (EE.UU.) y mínimos en la de los países con baja incidencia de esta neoplasia como Congo, lo que respaldaría el papel de los niveles endógenos de progesterona como determinantes del riesgo de cáncer mamario; a su vez los



*Dra. Isabel Valdivia Bernstein
Profesor Adjunto, Departamento de Obstetricia
y Ginecología, Universidad de Chile
Secretaria Sociedad Chilena de Climaterio*

niveles de progesterona serían directamente proporcionales a la ingesta calórica de esos países.

Los efectos de los progestágenos sobre la mama difieren, según provengan de estudios in vivo o in vitro. Se ha observado en líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y T47-D, efectos anti-proliferativos de algunos progestágenos y lo opuesto, efecto proliferativo en células epiteliales normales (in vivo) como lo ha demostrado Hofseth et al.

Se evaluó con marcadores de proliferación Ki67 y PCNA, especímenes post-quirúrgicos de tejido mamario, los cuales habían sido tratados previamente con estrógenos exclusivos, y con estrógenos combinados con progestinas (Medroxiprogesterona-acetato). Se observó que la tasa de proliferación celular era mayor en usuarias de estrógenos y progestinas comparadas con aquellas que recibían solo estrógenos.

Evidencia Epidemiológica

El primer estudio en 1986 de Gambrell, postulaba que las progestinas eran necesarias para el endometrio, como que también ejercían un efecto protector en la mama. En su publicación en la revista Maturitas de ese año, indica que la tasa de incidencia/100.000 mujeres, en el grupo de usuarias de estrógeno y progestinas era más baja que las usuarias de estrógenos solos e inclusive más baja que las no tratadas. (66 vs. 142 y vs. 343 respectivamente).

En 1989 Bergkvist y col. comunica que el RR de cáncer mamario, con el uso de TRH combinada por 6 o más años era de 4.4. Este estudio fue muy criticado por el escaso número de mujeres estudiadas, habiendo ocurrido sólo 10 casos de cáncer mamario con la terapia combinada.

Posteriormente Colditz y col. en el estudio de las enfermeras, informó que el agregado de progestinas a la terapia con estrógenos, no reduce el riesgo de cáncer mamario (TRH combinada RR:1.41; y estrógenos solos RR:1.31.). Una puesta al día posterior del mismo estudio mostró que el uso de TRH con progestinas combinadas se asociaba a un mayor riesgo (no significativo) de cáncer de mama, que con estrógenos solos. (RR:1.53 versus RR:1,34) para las no usuarias (Colditz et al.1998).

En 1997, en el Lancet Beral y col., se publica y recopilan los datos de los mejores 51 estudios epidemiológicos publicados hasta ese momento. Incluyeron un total de 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 sin cáncer de mama. Este estudio concluyó que la TRH aumenta el riesgo en un 2,3% por año de uso (IC:1.1-3.6), una cifra muy similar a la observada con el retraso de la menopausia. El

riesgo era mayor en mujeres delgadas. Esto equivale a un exceso acumulativo por 1.000 mujeres en 2 casos, para 5 años de uso; 6 casos, para 10 años de uso y 12 casos, para 15 años de uso. Cabe destacar que sólo el 12% eran usuarias de terapia combinada con progestinas, y la mayoría secuencial.

En Suecia en un estudio de cohorte, Persson (1999) demostró que el RR de cáncer mamario con 6 o más años de THR reciente aumentaba un 70% con la terapia combinada, comparado a ningún aumento con estrógenos solos; y también Magnusson en 1999, en un estudio caso-control que incluyó a 3.345 mujeres con cáncer de mama, encontró una tendencia al incremento del riesgo con la duración de diferentes tipos de regímenes combinados con estrógenos y progestinas. El RR fue de 2.4 para mujeres tratadas por al menos 10 años.

Finalmente en Enero de 2000 Schairer publicó un estudio de carácter prospectivo y observacional de una cohorte de 46.000 mujeres del BCDP seguidas por 15 años. En el estudio se observó un incremento en el riesgo de cáncer mamario, con THR combinada el cual estaba limitado al uso en los primeros 4 años. Para el uso de estrógenos exclusivo (RR:1.2), y para E+P (RR:1.4). El incremento del riesgo relativo por cada año de estrogenoterapia exclusiva fue de 1% y de 8% para terapia combinada.

Ross señala en el 2000, en un estudio caso-control, que la THR se asocia a un 10% de mayor riesgo de cáncer de mama por cada 5 años de uso. El riesgo fue sustancialmente mayor para estrógenos más progestágenos (RR:1.24), que para estrógenos solos (RR:1.06). El exceso de riesgo para terapias combinadas puede estar alrededor de un 5% por año, comparado con un 2,3% para estrógenos y progestinas. Los riesgos estimados fueron mayores para las terapias cíclicas (RR:1.38) que para las terapias combinadas continuas (RR:1.09), pero esta diferencia no era estadísticamente significativa.

Estudio WHI y Cáncer de Mama

El estudio WHI constituye el primer estudio experimental, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo primario entre otros, fue evaluar la relación riesgo-beneficio a largo plazo de la THR, con estrógenos conjugados exclusivos en mujeres histerectomizadas, y estrógenos conjugados combinados con medroxi-progestina en mujeres con útero.

A pesar que los estudios epidemiológicos observacionales de los últimos 5 años, han demostrado una tendencia al mayor riesgo de cáncer de mama con el uso de progestágenos, éste es el primer estudio experimental doble ciego, comparativo, que confirma que las terapias combinadas continuas, incrementan el riesgo de cáncer de mama, y cuantifica el grado de riesgo.

La comisión de Monitoreo de datos y Seguridad (Data and Safety Monitoring Board-DSMB) del WHI ha decidido discontinuar el grupo de THR combinada del estudio, citando como factor principal un riesgo aumentado de cáncer de mama invasivo en el grupo

que recibió THR combinada continua en comparación con el grupo placebo después de un periodo de seguimiento promedio de 5,2 años.

Se observó un Riesgo Relativo de 1,26 (IC :1.00-1.56) para cáncer de mama invasivo, con 290 casos. Esto significa un exceso de 8 casos de cáncer de mama invasor por cada 10000 mujeres año. El exceso de riesgo absoluto para 10.000 mujeres/año.

El 26% de exceso es consistente con las estimaciones del pool de datos epidemiológicos que han reportado un aumento de un 15% para el grupo de E+P por más de 5 años. También es consistente con el 27% de aumento en los cáncer de mama encontrados después de 6.8 años de seguimiento en el estudio HERS II.

En estudio WHI las características basales de las pacientes eran similares para ambos grupos. En el grupo con E+P el RR de cáncer de mama, no fue más alto en las mujeres con historia familiar, u otros factores de riesgo, a excepción del antecedente de uso de hormonas previamente en la posmenopausia. Esto podría sugerir un efecto acumulativo de la terapia de reemplazo hormonal.

Otro punto a destacar es la edad promedio de las mujeres incorporadas al estudio de 63,2 años, y los criterios de inclusión que admitía edades entre 50 a 79 años. El grupo de mujeres con 60 o más años constituyó el 66 % de la muestra por lo tanto se estudió una población añosa. También destaca que un 34% eran obesas con un índice de masa corporal mayor de 30.

Entre las 8.506 mujeres que recibieron THR combinada, durante el período de observación, aparecieron 166 casos de cáncer de mama invasor, y entre las 8.102 mujeres que recibieron placebo se encontraron 124 cáncer de mama invasor.

El aumento del riesgo aparece a partir del cuarto año de tratamiento excediendo a lo esperado. El riesgo relativo de cáncer de mama invasor en el cuarto y quinto año fue de RR:1.73, y RR:2.64 respectivamente, para luego caer en el sexto año con un RR de 1.12.

A pesar de este mayor RR de cáncer mamario, no hubo diferencias en la mortalidad entre ambos grupos.

Llama la atención este aumento del cáncer de mama de ocurrencia tan precoz, ya desde los 4 años de uso. La evidencia de estudios epidemiológicos observacionales indican que el riesgo de cáncer de mama está elevado en mujeres que usan THR combinada de largo plazo, mayor de 5 años, y el riesgo se reduce después de suspender la terapia.

Este hecho sumado a la aparición de mayor número de cánceres invasivos, y no in-situ, sugiere que éste tipo de THR, tendría un efecto promotor y no inductor del cáncer mamario.

Con el fin prematuro del estudio, esta pregunta aún no tiene respuesta. ■

Exposición Mamaria a Progestinas e Incremento del Riesgo de Cáncer Mamario

Validación Experimental de la Hipótesis de Pike

La mama, glándula exocrina presente en ambos sexos, es propensa a desarrollar un cáncer, generalmente después de los 50 años de edad. El riesgo de esta neoplasia es mínimo en ausencia de actividad endocrina del ovario -como sucede en el sexo masculino- máximo en mujeres de sociedades caracterizadas por altas ingestas y bajos gastos calóricos e intermedio en mujeres de sociedades con altos gastos y bajas ingestas calóricas. No es de sorprender entonces que en el sexo femenino, las más altas tasas anuales de incidencia ajustada por edad de esta neoplasia se observen en norteamericanas -alrededor de 100 casos/100.000 mujeres- y las más bajas, en asiáticas, con 10-15 casos/100.000 mujeres. La actividad endocrina del ovario y el balance calórico positivo exagerado parecen estar íntimamente relacionados ya que este último determina un inicio más temprano de la actividad del ovario, exacerba sus secreciones esteroideas y eleva la biodisponibilidad de estrógenos en circulación, además de estimular la producción extraglandular -incluida la mama- de estrógenos.

Factores que Reducen el Riesgo Relativo (RR)

El embarazo temprano reduce el RR de cáncer mamario. Así, McMahon et al reportaron, en un gran estudio de casos-contróles (Bull WHO 1970; 43:209) que la paridad temprana se asociaba a un RR de cáncer mamario reducido, comparado con el observado en nulíparas: los primeros partos de término a los 15 y 20 años tenían RRs de 0,35 y 0,5 —respectivamente. El RR se igualaba a 1 cuando el primer parto ocurría a los 32 años y lo superaba cuando ocurría a mayor edad. El RR de cáncer mamario también se reduce en múltiparas; así, 6 embarazos de término reducen el RR a la mitad, con respecto al riesgo de nulíparas. Finalmente, es bien sabido que la ooforectomía bilateral antes de los 35 años reduce claramente el RR de cáncer mamario

Actividad Endocrina del Ovario

La mejor evidencia que la presencia de hormonas ováricas incrementa el riesgo de cáncer mamario proviene de la observación que los hombres exhiben un RR de cáncer mamario de sólo un 0,8% con respecto del observado en mujeres. Así, en EE.UU. se observan unos 180.000 nuevos cánceres de mama invasores al año en mujeres y sólo 1.500 casos en hombres. Dentro del sexo femenino, la duración del período reproductivo incrementa el RR de este cáncer, siendo mayor cuanto más temprana sea la menarquia y más tardía la menopausia. La adquisición temprana de ciclos ovulatorios predispone a esta neoplasia, mientras que los ciclos anovulatorios, frecuentes en mujeres obesas las protegen. Una observación relacionada a las anteriores es el aumento transitorio de riesgo de cáncer mamario que experi-



*Dr. Patricio Contreras Castro
Endocrinólogo, Clínica Alemana de Santiago
Presidente, Sociedad Chilena de Climaterio*

mentan mujeres uníparas después de su parto, el que es mayor a mayor edad (Lambe M et al. NEJM 1994; 331:5). En 1988 en Oxford, con estas bases, Key y Pike postularon que el riesgo de cáncer de mama debería aumentar con su exposición a estrógenos (endógenos o exógenos) y que este riesgo se incrementaría aún más cuando hubiera exposición simultánea de la glándula a estrógenos y progesterona o progestinas, lo que ellos llamaron estrogen-augmented-by-progesterone hypothesis (Key T, Pike M. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24:29).

El Papel de la Ingesta Calórica y la Actividad Física

El riesgo vital de cáncer mamario es máximo en EE.UU., donde 1 de cada 8 mujeres (12,5%) desarrollará un cáncer de mama y mínimo en sociedades asiáticas, caracterizadas por una menor ingesta calórica y niveles superiores de actividad física, donde el riesgo vital puede caer a 1 cada 40 (Japón) y aún, 60 (Corea) mujeres (2,5 y 1,6%, respectivamente). La occidentalización progresiva (mayor ingesta calórica y sedentarismo) de estas sociedades después de la segunda guerra mundial se ha asociado a incrementos progresivos de riesgo de cáncer mamario. Los estudios realizados en grupos asiáticos que migran a EE.UU. han demostrado que en 1 ó 2 generaciones, el riesgo vital de este cáncer se acerca mucho al observado en mujeres norteamericanas. Así, la incidencia estandarizada de cáncer mamario de las japonesas en Osaka, de 21,9/100.000, se eleva a 72,2/100.000 en las japonesas de Los Angeles, muy cercana a la de mujeres blancas en esa ciudad (88,9/100.000). De este modo, está claro que son los factores ambientales y no los genéticos, los que determinan la enorme variabilidad del riesgo de cáncer de mama en mujeres.

La mayor ingesta calórica y el sedentarismo provocan una temprana repleción de los adipocitos con triglicéridos, lo cual induce mayor secreción adipocitaria de leptina y de adipocitoquinas inductoras de resistencia insulínica (Factor de Necrosis Tumoral e Inteleuquina 6). La adquisición precoz de una masa adiposa crítica desencadena una menarquia más temprana, posiblemente con relación a la mayor secreción adipocitaria de leptina. La resistencia insulínica determina depósitos ectópicos de triglicéridos (hígado y músculo), lo que implica que el hígado produzca más glucosa (neoglucogénesis) y que el músculo y el tejido adiposo consuman menos glucosa, lo cual tiende a elevar levemente la glicemia. Lo último, junto con el depósito de triglicéridos en la célula-pancreática, determinan una secreción basal de insulina elevada, retardo en la descarga de la hormona en respuesta a una sobrecarga glucídica y finalmente, una secreción retardada y exagerada de insulina (disfunción-insular). El hiperinsulinismo resultante de lo anterior determinaría una

secreción elevada de estrógenos, progesterona y testosterona por el ovario y una caída en la producción hepática de SHBG, lo que amplifica aún más la elevación del estradiol bioactivo (unido laxamente a albúmina y libre). Congruente con lo anterior, Key et al midieron los niveles circulantes de estradiol en 3.250 mujeres rurales de China de 35-64 años y los compararon con los de 300 mujeres británicas y observaron que, en los grupos de edad de 35-44, de 45-54 y de 55-64 años, los niveles de estradiol eran un 36%, 90% y 171% más altos -respectivamente- que en las británicas (Br J Cancer 1990; 62:631). Los niveles de testosterona también eran mayores (48 a 68%) en británicas en los 3 grupos de edad y los niveles de SHBG eran un 15% más bajos después de la menopausia. Más recientemente, Jasienska et al demostraron que los niveles de progesterona salival en la fase lútea eran paralelos a la tasa de incidencia de cáncer mamario y a la ingesta calórica (BMJ 2001; 322:586). La máxima tasa de incidencia, los mayores niveles de progesterona salival y la mayor ingesta calórica se observó en EE.UU., mientras que lo opuesto se observó en El Congo. Más aún, en Polonia, mujeres rurales con faenas estacionales muy intensas demostraron niveles lúteos de progesterona un 25% menor de los observados en mujeres con trabajos menos intensos (Jasienska G et al., Proc R Soc Lond B 1998; 265:1847), lo que sugiere que la actividad física intensa redujo sus niveles de insulina y secundariamente, los de progesterona. Por otra parte, la obesidad en la mujer postmenopáusica -claramente asociada con mayor riesgo de cáncer mamario- se asocia a una mayor aromatización extraglandular de andrógenos suprarrenales y menores niveles de SHBG, lo que determina mayores niveles circulantes de estradiol bioactivo. Finalmente, la repleción con triglicéridos de los adipocitos de la mama determina que estas células secreten cantidades excesivas de citoquinas de tipo I (Interleuquinas 1 y 11, LIF y Oncostatina M) y Factor de Necrosis Tumoral, lo que induce mayor aromatización de androstenediona a estrona por los pre-adipocitos y los adipocitos de la mama, creando así un microclima mamario hiperestrogénico. En resumen, la mayor ingesta calórica y el sedentarismo -probablemente mediante la aparición de una resistencia insulínica- provocan un comienzo temprano y una exacerbación de la actividad endocrina del ovario, una reducción de la SHBG y un aumento del estradiol bioactivo, así como una mayor producción extraglandular -incluyendo la mama- de estrógenos.

Los tres Modos de la Mama

La mama podría entonces ser vista en 3 situaciones muy distintas. El primer modo corresponde al de una mama nunca expuesta a la actividad ovárica, como ocurre en los hombres. En este caso, el riesgo de cáncer mamario es ínfimo y la sobreingesta calórica y el sedentarismo, si bien aumentan la exposición de la mama a estrógenos por mayor aromatización extraglandular de androstenediona y menores niveles de SHBG, no son capaces de determinar un riesgo significativo de cáncer mamario. Determinan eso sí un mayor riesgo de cáncer prostático -homólogo masculino del cáncer mamario- al determinar mayores niveles de testosterona bioactiva a lo largo de la vida.

El segundo modo corresponde al de la mama de una mujer que

vive una vida sin excesos calóricos y que está obligada a desarrollar una actividad física importante, como podría ser el caso de una mujer china en el campo. Su menarquia será más tardía, será muy poco probable que desarrolle una resistencia insulínica y sus actividad ovárica se caracterizará por niveles modestos de estrógenos y progesterona. Después de su menopausia, su producción extraglandular y específicamente intramamaria, de estrógenos será baja. Esta mujer tendrá probablemente un riesgo vital de cáncer mamario muy modesto, pero muy superior al observado en el sexo masculino.

El tercer modo corresponde al de la mama de una mujer que vive sometida a excesos calóricos y que tiene bajos niveles de actividad física, como es el caso de una mujer promedio de EE.UU. Su menarquia aparecerá temprano, su actividad endocrina ovárica estará exacerbada por la presencia de hiperinsulinismo, sus niveles de SHBG serán bajos y los de estradiol bioactivo, altos. Asimismo, sus niveles lúteos de progesterona serán elevados. Después de su menopausia, sus niveles de estradiol circulante bioactivo, así como los niveles intramamarios de estrógenos serán elevados. Esta es la mujer que tendrá el mayor riesgo vital de cáncer mamario, hasta 6 a 10 veces mayor que el observado en mujeres no expuestas a excesos calóricos ni a sedentarismo.

THR Combinada Continua y Riesgo de Cáncer Mamario

Malcolm Pike, matemático y bioestadístico sudafricano con formación en Oxford, ha liderado el brillante grupo de epidemiólogos de la University of Southern California, que ha descrito los fundamentos de la epidemiología de los cánceres genitales de la mujer, incluyendo por cierto, el de la mama. Los resultados observados en el estudio WHI con terapia combinada continua corresponderían a una demostración experimental que la hipótesis de Pike es básicamente correcta. La hipótesis en cuestión predice que la exposición a progestinas exógenas aumenta el riesgo mamario más allá del provocado por los estrógenos exógenos, al igual que lo hacen los respectivos esteroides endógenos. La epidemiología observacional ha demostrado que el retraso de la menopausia, al igual que la terapia de reemplazo con estrógenos solos, incrementa el RR de cáncer de mama en un 2,3% por año y que el uso concomitante de progestinas, en modalidad secuencial o combinada continua, exacerbaría dicho riesgo. La rama del WHI que comparó la THR combinada continua con placebo fue detenida porque los resultados demostraron que esta modalidad de THR incrementaba el RR de cáncer mamario por encima de los límites previamente establecidos por el Comité de Seguridad del estudio. Por el contrario, la rama del WHI que comparó la THR con estrógenos solos con placebo en mujeres histerectomizadas, no sobrepasó los límites de seguridad en términos de riesgo de cáncer mamario y sigue adelante. Es lógico pensar entonces que fue el agregado de progestinas a los estrógenos el responsable de este riesgo adicional de cáncer mamario, lo que constituye -en principio- una validación experimental de la hipótesis de Pike, enunciada hace ya 14 años. Estos hallazgos sugieren que las progestinas -a la vez de proteger el endometrio- parecen amenazar la mama, concepto que deberá influir significativamente en las estrategias de THR que se usarán de ahora en adelante.■

Incremento de Riesgo Cardiovascular con THR Combinada Continua. ¿Cómo Interpretar los Resultados?

El aumento del riesgo cardiovascular reportado por el WHI, aunque de magnitud moderada, fue el resultado más inesperado de dicho estudio. Todos los demás resultados, ya sea de incremento o reducción del riesgo de desarrollar determinadas patologías habían sido demostradas previamente por varios estudios observacionales y meta-análisis. Es interesante, por tanto, analizar las posibles causas de la discrepancia en lo referente a eventos cardiovasculares.



Dr. Eugenio Arteaga Urzúa
Profesor Titular
Jefe Departamento de Endocrinología,
Pontificia Universidad Católica de Chile
Post Presidente Sociedad Chilena de
Climaterio

Conclusiones de los Estudios Observacionales

Como se observa en la Figura 1, la mayoría de los estudios observacionales había demostrado que la TRH o la TRE (terapia de reemplazo estrogénica) iniciada en la perimenopausia y mantenida por tiempos variables, se asociaba a menor riesgo cardiovascular. Si analizamos una publicación reciente del Estudio de las Enfermeras (Grodstein F, et al. Ann Intern Med 2000;133:9) se reportaban los siguientes resultados de la THR en prevención primaria: en comparación a las no usuarias (RR = 1,0) las usuarias de hormonoterapia en base a estrógenos conjugados equinos (ECE) 0,3 - 0,625 y 1,25 mg, tuvieron un riesgo relativo ajustado de enfermedad coronaria de 0,58 - 0,54 y 0,70, respectivamente, todas significativas. Estas mismas dosis referidas a enfermedad cerebrovascular dio los siguientes RR = 0,54 - 1,35 y 1,63, respectivamente, siendo las dos últimas cifras significativas. En otras palabras, cualquier dosis de ECE era protectora a nivel coronario, lo que contrastaba con la enfermedad cerebrovascular, donde las dosis de 0,625 y 1,25 mg incrementaban el riesgo y la de 0,3 mg lo disminuía, aunque no alcanzaba significancia estadística.

Mecanismos Descritos que hacían plausible un Efecto Cardioprotector

Existe un largo listado de efectos cardiovasculares que pueden ser

considerados beneficiosos en protección cardiovascular. Entre ellos cabe mencionar:

1. Efectos lipídicos: elevación de HDL y reducción de LDL y LP(a). La excepción está dada por el alza moderada de triglicéridos;
2. Efecto vasodilatador arterial;
3. Incremento de la secreción de óxido nítrico endotelial, lo que favorece la vasodilatación;
4. Reducción de la oxidación de LDL;
5. Reducción de las moléculas de adhesión en la pared vascular, responsables de la atracción de mononucleares que participan en la patogenia de aterosclerosis;
6. Reducción de la agregación plaquetaria, mayor actividad fibrinolítica (reducción de PAI-I) y discreta disminución de homocisteína;
7. En modelos animales se ha demostrado que los estrógenos pueden también disminuir la captación de lipoproteínas en las arterias y retardar el desarrollo de aterosclerosis, disminuir la injuria vascular y modular el crecimiento de células endoteliales y de músculo liso post injuria.

Efectos Potencialmente Deletéreos de la THR en el Sistema Cardiovascular

Podemos describir al menos tres efectos deletéreos de la TRE/TRH, todos los cuales se relacionan casi exclusivamente a la administración de estrógenos por vía oral. Estos efectos son:

1. Aumento de la Proteína C Reactiva (PCR) en 85%, lo que implica una mayor señal pro-inflamatoria;
2. Un efecto final protrombótico descrito con antelación al WHI y corroborado por el estudio HERS. Este efecto se debería a una variación de al menos dos factores de coagulación: aumento del péptido activador de protrombina (F1+2) (procoagulante) y disminución de antitrombina III (anticoagulante). Estas, y posiblemente otras modificaciones que favorecen la coagulación, superan a los mecanismos fibrinolíticos y de menor agregación plaquetaria antes descritos;
3. Aumento de triglicéridos plasmáticos.

Resultados Cardiovasculares del WHI

El estudio WHI reportó 3 efectos cardiovasculares que fueron adversos, los que se describen en la Tabla 1. Se observa que, al igual que lo reportado por estudios observacionales, la THR se asocia a incremento del riesgo de embolia pulmonar y de accidente cerebrovascular. Lo impactante es la disparidad respecto a enfermedad coronaria, que disminuye según los observacionales y aumenta en el estudio WHI.

Cabe destacar que el mayor incremento de eventos coronarios se observaron durante el primer año, tal como se observa en la Figura 2. Posteriormente el RR se hace cercano a 1,0, a excepción del 5° año, en que vuelve a subir, sin deberse a un incremento de eventos en el grupo con THR, sino más bien a una reducción transitoria de los eventos en

FIGURA 1

Resumen de los estudios observacionales respecto a riesgo cardiovascular y THR

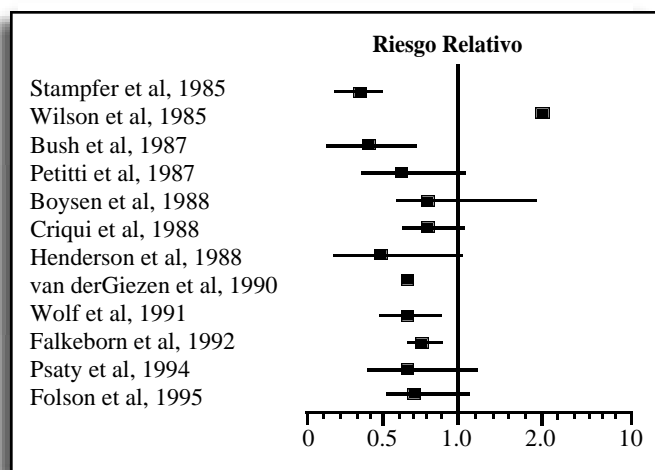


TABLA 1.
Principales Resultados Cardiovasculares del Estudio WHI

PATOLOGIA	RR (IC 95%)	Nº DE EVENTOS EN EXCESO (x 10.000 pacientes /año)
E. Coronaria	1,29 (1,02-1,63)	7
Accidente Cerebrovascular	1,41 (1,07-1,85)	8
Embolía Pulmonar	2,13 (1,39-3,25)	8

JAMA 2002;288:321

el grupo placebo. Este perfil de eventos —aumento en el primer año que tiende a disminuir posteriormente— se asemeja a lo reportado el primer año del estudio HERS. Es decir, pasado el primer año de uso, el riesgo coronario de la THR disminuye y se asemeja al grupo placebo.

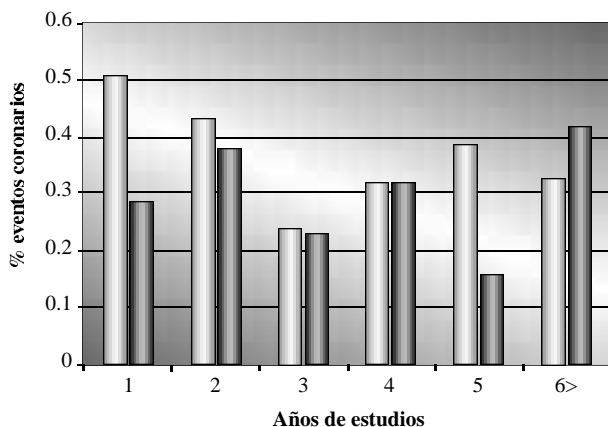
Posibles Explicaciones de estos Resultados

Una crítica general al estudio WHI es la alta tasa de abandono de pacientes a lo largo del seguimiento, la que asciende a 42% en el grupo con THR, excediendo el número de abandonos proyectado por los investigadores. Si bien se menciona que esto no influyó en los resultados, siempre queda una duda razonable al respecto.

En segundo lugar, las pacientes eran de edad avanzada para iniciar THR (promedio de edad al ingreso al estudio fue de $63,2 \pm 7,1$ años; sólo un tercio de ellas estaba en el grupo etario de 50-60 años, que

FIGURA 2.

Frecuencia porcentual eventos coronarios anuales en el estudio WHI



son las que habitualmente tratamos con THR en nuestro medio. Además existe una duda razonable respecto a si las mujeres en el estudio eran o no totalmente sanas desde el punto de vista cardiovascular. Aparte de la consideración respecto a la edad avanzada, había un 35,3% con sobrepeso y 34,2% con obesidad, había hipertensión sistólica en 17,6% y diastólica en 9,1%; un 10,5% eran fumadoras actuales y casi un 40% habían sido ex-fumadoras. Un 4,4% tenía diabetes y 12,5% hipercolesterolemia que necesitaba

tratamiento farmacológico. Más criticable aún es la presencia de antecedentes cardiovasculares previos: 1,6% de infarto previo; 2,8% de angina; 1,1% de procedimientos de revascularización coronaria; 0,7% de accidente cerebrovascular y 0,9% de embolía pulmonar o trombosis venosa profunda. En conclusión, dada la edad y las co-morbilidades antes descritas, es difícil considerar que estas pacientes eran absolutamente "sanas" desde el punto de vista cardiovascular.

La pregunta es ¿por qué hubo incremento del riesgo coronario si en el estudio de prevención secundaria como es el HERS, esta situación no se produjo en las que tomaban THR?

No tenemos respuesta a ésta y a otra serie de interrogantes pero podemos asumir que la dosis de ECE que se utilizó fue elevada para la edad de las pacientes y sabemos que a esta dosis la terapia tiene efectos pro-coagulantes y pro-inflamatorios como los descritos previamente, que pudieron ser causantes del mayor número de eventos coronarios. Además, el estudio PEPI y otros estudios nos han enseñado que el acetato de medroxiprogesterona que se utilizó en el estudio no es la progestina ideal desde el punto de vista metabólico y cardiovascular, menos aún en un esquema combinado continuo. Queda la interrogante acerca de si el uso de dosis más bajas de estrógenos, la asociación con otra progestina diferente, tal como la progesterona micronizada, o el uso de estrógenos por vía no oral, podría haber determinado cambios trascendentes en los resultados cardiovasculares del WHI. Esta información ya no se podrá obtener del WHI, pero sí podremos responder varias de nuestras interrogantes si se re-analizan los datos de dicho estudio, averiguando específicamente si el grupo más joven —y suponemos que más sano— de entre 50-60 años, se comportó en forma diferente a los grupos etarios de mayor edad.

Conclusiones

La mayor discrepancia del estudio WHI con los estudios observacionales es el incremento del riesgo coronario que reporta el primero. Si bien el estudio WHI es de una solidez numérica notable, existen varias dudas respecto a lo adecuado de su diseño. Las demás evidencias existentes sugieren que el uso de dosis más bajas o de vías no orales podría haber dado resultados diferentes.

Debemos estar preparados para otros análisis de los datos del WHI, independiente de los investigadores actuales del proyecto, como también a los resultados de la rama del WHI que utilizó estrógenos conjugados puros y que aún permanece activa hasta el 2005. A más largo plazo tendremos los resultados del estudio europeo WISDOM que también estudia el impacto cardiovascular de la THR posmenopáusica.

En el ínter tanto, los médicos deberán tomar sus propias conclusiones; habrá algunos que rechacen de plano la THR, otros que nieguen los resultados del WHI y la mayoría —según creemos— que restringirá sus indicaciones de THR a las mujeres peri- y posmenopáusicas recientes y sintomáticas; en estos casos la terapia raramente se justifica por un período superior a 5 años.

Lo que si queda claro es que, dados los resultados del WHI y del HERS, no podremos recomendar la THR en prevención cardiovascular primaria ni secundaria. ■

Resultados del Estudio WHI en la Salud Osea y en el Riesgo de Cáncer de Colon y Recto



Dr. René Montaña
Ginecólogo
Universidad de Valparaíso
Tesorero Sociedad Chilena de Climaterio

El estudio WHI, se enfoca en definir los riesgos y beneficios de estrategias que pudieran reducir la incidencia de enfermedad cardíaca, cáncer de mama, de colon y recto, y fracturas en mujeres posmenopáusicas.

El estudio debió ser suspendido a los 5.2 años de seguimiento en el grupo de mujeres que usaban terapia hormonal de reemplazo combinada (estrógenos conjugados de equino 0.625 mg/día más 2,5 mg/día de medroxiprogesterona acetato), porque los riesgos de salud globales superaron los beneficios del uso de esta terapia. La fractura de caderas fue designada como un resultado secundario, respaldado por información fruto de observaciones y de estudios clínicos que demuestran el beneficio del estrógeno en la recuperación de la densidad mineral ósea. También se analizó como resultados clínicos secundarios el efecto sobre otros cánceres, especialmente sobre el colon y recto.

Fracturas

El conocimiento actual permite establecer que el hipoestrogenismo es el factor más importante en la génesis de osteoporosis; el estado de déficit estrogénico prolongado determina un incremento de la linfopoyesis B en la médula, con aumento de la secreción de citoquinas por parte de dichos linfocitos, estas citoquinas impactan finalmente a los osteoblastos. En el hipoestrogenismo, los osteoblastos secretan menor cantidad de OPG, lo que permite el predominio de la acción de OPG-L que induce osteoclastogénesis y aumento de resorción ósea. Además de la masa ósea el riesgo de fractura depende de la estructura de las trabéculas óseas, la pérdida de su continuidad aumenta la fragilidad del hueso y del remodelamiento del hueso.

En la siguiente Tabla se mencionan los factores de riesgo de fractura osteoporótica modificables y no modificables de acuerdo a la National Osteoporosis Foundation.

No Modificables

Historia personal de fractura en edad adulta
Antec. de fractura en pariente de primer grado
Raza caucásica
Edad avanzada
Sexo femenino
Demencia
Salud débil/mala salud general

Potencialmente Modificables

Tabaquismo actual
Bajo peso.
Deficiencia estrogénica:
Menopausia temprana (edad < 45 años)
Ooforectomía bilateral premenopáusica
Amenorrea premenopáusica prolongada
Baja ingesta de calcio (a lo largo de la vida)
Alcoholismo
Déficit de visión a pesar de corrección
Caídas recurrentes
Actividad física inadecuada
Salud débil/mala salud general

En el estudio WHI fue similar el porcentaje de mujeres del grupo de tratamiento activo y placebo que tenían antecedentes de fractura a la edad de 55 años o más. En grupo con TRH fueron 1.031 pacientes (13,5%) y 1.029 pacientes (13,6%) en grupo placebo.

Adicionalmente a la hormona o al placebo todas las pacientes recibieron suplementación con calcio y vitamina D.

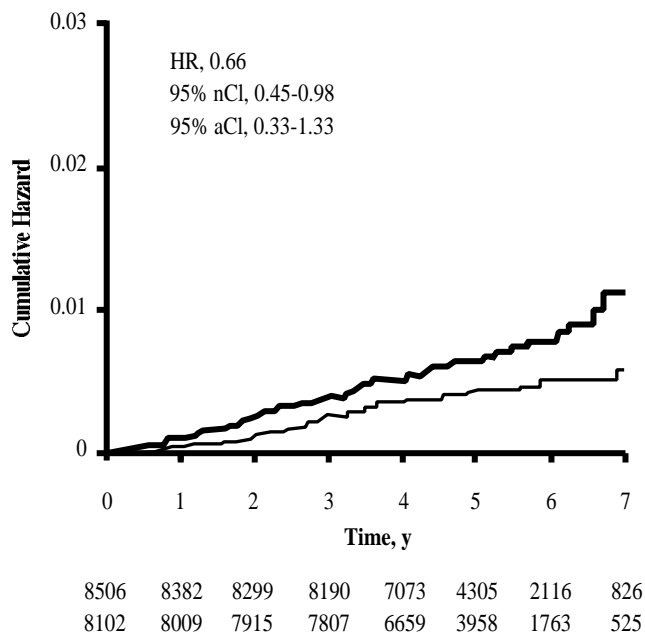
Ambos grupos del estudio presentaron bajas tasas de fracturas de cadera. Diez x 10.000 mujeres-años en el grupo tratamiento activo contra 15 x 10.000 mujeres-años en el grupo placebo. La terapia de estrógeno más progestina redujo las tasas de fracturas de caderas y vertebrales en 1/3 en comparación con el grupo placebo, ambos fenómenos con significación estadística. Fig. N° 1. También se evidenció un 23% de reducción de otras fracturas por osteoporosis y un 24% en el total de fracturas.

Las curvas de fractura de cadera muestran un beneficio acumulativo creciente a lo largo del tiempo ya desde el primer año, sin embargo no se observó diferencia alguna entre el grupo con respecto a mortalidad.

La reducción en fracturas clínicas de vértebra, otras fracturas por osteoporosis y fracturas combinadas se suman al efecto positivo encontrado para fracturas de caderas en este estudio. Sin embargo para el cálculo del índice global de beneficios sólo fue considerada la disminución en fracturas de cadera. Estos hallazgos ratifican la conocida información previa de la relación entre terapia de reemplazo hormonal e incremento de la densidad mineral ósea. No obstante el WHI constituye uno de los primeros estudios con evidencia definitiva que respalda la capacidad de los estrógenos de prevenir fracturas de caderas, vértebras y de otros huesos.

Figura N° 1

Fractura de Cadera



En este estudio se utilizó un régimen de EEC, 0.625 mg/día más 2,5 mg/día MPA en mujeres posmenopáusicas con un útero intacto. Los resultados no necesariamente son aplicables a dosis más bajas de esta droga, otras formulaciones de estrógenos y progestinas orales o por vías alternativas de administración de hormonas.

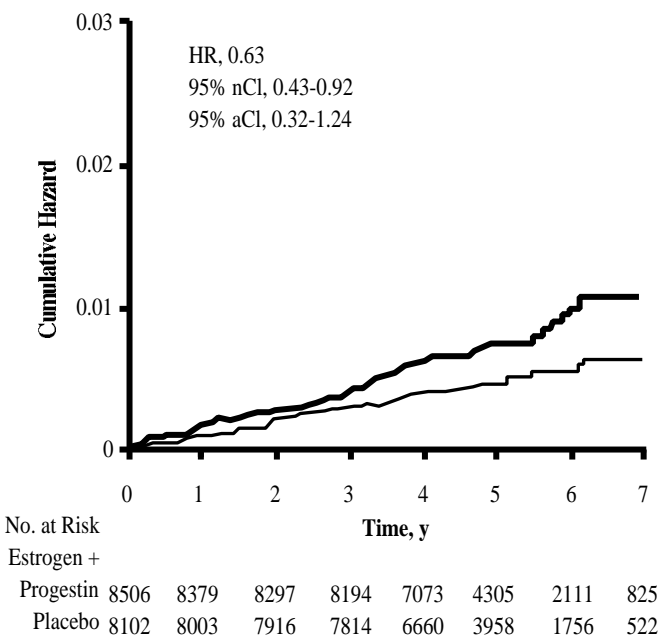
Cáncer de Colon

Uno de los beneficios postulados para la terapia de reemplazo hormonal es una supuesta disminución en la incidencia de cáncer de colon y recto en las mujeres posmenopáusicas. La información proviene mayoritariamente de estudios epidemiológicos observacionales. En el año 1999 la Dra. F. Grodstein publica en el American Journal of Medicine su famoso meta-análisis que incluye 18 estudios epidemiológicos encontrando una reducción

de un 20% en cáncer de colon (RR 0,80: IC 0,74-0,86) y una disminución de 19% en cáncer de recto (RR 0,81: IC 0,72-0,92). La disminución se podría explicar por una disminución de la secreción de IGF-1 (Insuline-like Growth Factor) provocada por los estrógenos exógenos. El IGF-1 es un importante agente mitogénico y ha sido relacionado fuertemente con cáncer de colon. También los ácidos biliares se han relacionado con la iniciación y promoción de cambios malignos en epitelio colónico. Los estrógenos disminuyen la síntesis de ácidos biliares provocando una menor exposición del colon a estos compuestos. De este modo a la fecha existía información proveniente de estudios principalmente observacionales y evidencia biológica para apoyar la disminución en cáncer de colon y recto. El estudio WHI se trata de un estudio prospectivo y de gran escala que confirma los hallazgos previamente sugeridos. Sus resultados fueron una reducción de 37% de cáncer colon y recto (RR 0,63 IC 0,43-0,92). En valores absolutos significa 6 casos menos por 10.000 mujeres/año en las usuarias de terapia de reemplazo hormonal.

Fig. N° 2

Cáncer de Colon



Durante los 5,2 años del estudio WHI hubo 5 fracturas de caderas menos y una reducción de 6 casos de cáncer de colon y recto por 10.000 mujeres/año. Sin embargo es posible que los resultados aquí presentados subestimen la magnitud de los efectos beneficiosos de las hormonas sobre estas patologías y el hecho de haberlo suspendido anticipadamente disminuye la precisión de las estimaciones de los efectos del tratamiento en el largo plazo. Una intervención por un período más largo podría haber presentado beneficios más pronunciados para las fracturas y podría haber arrojado una confirmación más precisa de la hipótesis de que el tratamiento hormonal reduce el cáncer de colon y recto. ■

Resultados Cardiovasculares y no Cardiovasculares del Estudio HERS II

Heart and estrogen/progestin replacement study



Dr. Jorge Varela
Presidente Filial VIII Región
Sociedad Chilena de Climaterio

En Agosto de 1998 terminó el estudio HERS (the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study). Se trataba de una investigación cuyos resultados se perfilaban interesantes ya que era una investigación prospectiva, randomizada, doble ciego, controlada contra placebo. Hasta ese momento, los estudios observacionales dominaban las publicaciones sobre la prevención primaria y secundaria que tenía la terapia hormonal de reemplazo (THR) en el sistema cardiovascular. El estudio de las Enfermeras Americanas que llevaba más de 20 años de seguimiento, es un buen ejemplo de estudio observacional que ha entregado interesante información. El objetivo del estudio HERS fue establecer la eficiencia que tenía una THR en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. Las participantes fueron mujeres posmenopáusicas, menores de 80 años, sin histerectomía previa y con una historia cardiovascular que registrara a lo menos uno de siguientes eventos: infarto al miocardio, cirugía de by pass coronario, angioplastia percutánea o coronariografía con obstrucción sobre el 50%. Ingresaron al estudio un total de 2.763 mujeres asignando a 1.380 pacientes al grupo de tratamiento activo, las cuales recibieron 0.625 mg/día de estrógenos conjugados equinos más 2.5 mg/día de medroxiprogesterona acetato en esquema combinado continuo y 1.383 mujeres fueron randomizadas para recibir placebo.

El promedio de edad de las pacientes era 66.7 años y recibían múltiples drogas propias de su condición de cardíopatas, (aspirina 78%, beta bloqueadores 33%, hipolipemiantes como estatinas 45% y bloqueadores del calcio 55%).

Luego de un período de seguimiento de 4.1 años se observó que el número de eventos nuevos, infartos al miocardio o muertes de origen cardiovascular, fueron similares en ambos grupos. Sin embargo se observó un fenómeno de tendencia interesante y trascendente si se analiza en forma retrospectiva. El primer año de tratamiento hubo un aumento de eventos cardiovasculares en el grupo de tratamiento activo con relación al grupo placebo (57 en el grupo con THR contra 38 en el grupo placebo, $p > 0.05$), pero desde el 2° al 5° año hubo un descenso que fue estadística-

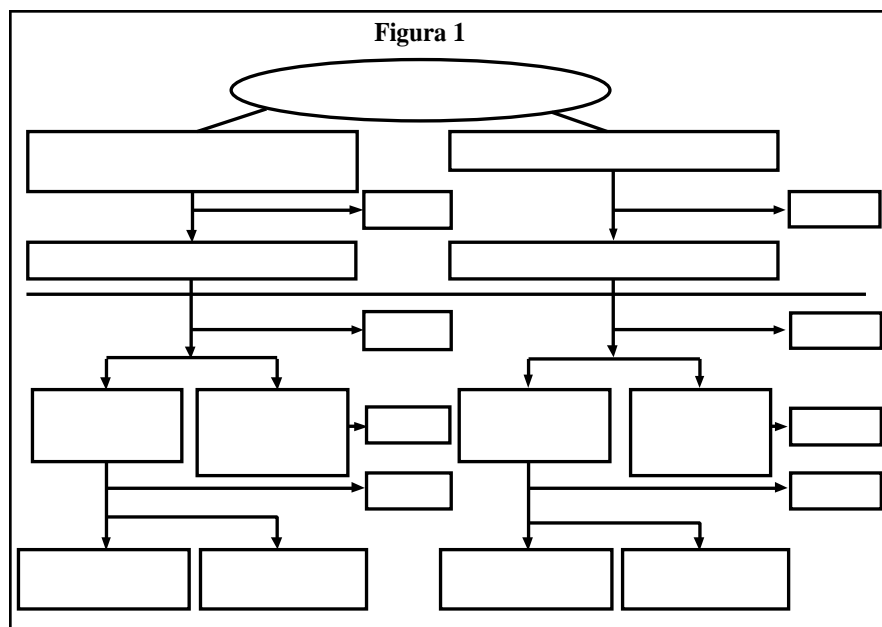
mente significativo (33 en el grupo de THR y 49 en el grupo placebo, $P = 0.009$). Esta tendencia a la baja después del primer año permitió concluir a los autores, que en el primer año predominó un efecto protrombótico, proinflamatorio y proarrítmico de la THR aumentando los eventos cardiovasculares. Sin embargo a partir del segundo año predominaban los efectos positivos de los estrógenos, como por ejemplo el efecto

anti-aterosclerótico.

Por este motivo, luego del primer año de riesgo, se observaba un período de beneficios, interpretación que tuvo dos consecuencias: se acuñó el aforismo: "don't start, don't stop" o sea si no estaba en THR, no empezar porque era peligroso el primer año de tratamiento en pacientes cardíopatas, pero si ya se encontraba recibiendo THR no suspender para no perder los potenciales beneficios que tendría en los años siguientes.

El segundo efecto fue que una de las críticas a la investigación HERS consistió en la interrogante que se planteó en el sentido de qué habría sucedido si se hubiese continuado esta investigación más allá de 4,1 años.

La respuesta a esta pregunta la tuvimos el día 3 de julio de 2002, cuando se publicó en la revista JAMA los resultados del estudio HERS II, que fue la continuación del estudio HERS por 2.7 años adicionales, luego de cuatro meses de haber terminado el estudio original, y con las mismas cohortes de pacientes según se muestra en la Fig. N° 1.



El HERS II, fue planificado para continuar con el seguimiento por cuatro años adicionales, pero se decidió suspender al segundo año, terminando los controles con un promedio de 2.7 años. Esta decisión se tomó porque el Comité de Vigilancia y Monitoreo del HERS II estimó que no se obtendría información adicional útil si se continuaba el seguimiento.

Los controles cada 4 meses en los Centros participantes del HERS, fueron reemplazados por controles telefónicos en el HERS II. En esta etapa el estudio no fue doble ciego y el médico tratante indicaba tratamiento hormonal a su elección de acuerdo con la paciente.

De las 2.763 mujeres originales del HERS, se enrolaron 2510 en el HERS II (1250 en el grupo con THR y 1260 en el grupo placebo). Las características basales de los grupos THR y placebo eran las mismas en el HERS y en el HERS II y la adhesión al tratamiento que terminó en un 81% al final del primer año, descendió a un 45% al final del año 6 en el grupo que tomaba hormonas.

Resultados Cardiovasculares

Los resultados se analizan en conjunto, HERS y HERS II: No hubo reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares primarios o secundario entre el grupo asignado a THR y el grupo placebo. El riesgo relativo, no ajustado, de eventos cardiovasculares en el HERS fue de 0.99 (95% de intervalo de confianza, 0.81-1.22) y de 1.00 (95% intervalo de confianza, 0.77-1.29) en el HERS II. El análisis en conjunto el RR fue 0.99 (IC 0.84-1.12).

Al analizar los diferentes eventos cardiovasculares en forma independiente se obtiene lo siguiente:

Infarto no fatal	: RR 0.94 (IC 0.77-1.15)
Accidentes vasculares encefálicos	: RR 1.09 (IC 0.88- 1.35)
Enfermedad arterial periférica	: RR 0.87 (IC 0.70-1.08)
Eventos isquémicos	: RR 0.96 (IC 0.85-1.07)

Del análisis de estos dos trabajos secuenciales se desprende que la baja en la incidencia de eventos cardiovasculares observadas en los años finales del HERS, no se evidenció al continuar el seguimiento (HERS II). Luego de 6.8 años la THR no redujo el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardiovascular previa. Como el estudio se realizó en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, existió un porcentaje de pacientes que consumían aspirina en dosis baja y/o estatinas. Al analizar los riesgos relativos de patología cardiovascular con o sin estas drogas no se observó diferencia significativa.

El impacto sobre el riesgo cardiovascular que se obtendría al utilizar dosis menores de THR, otras formulaciones de hormonas o vías de liberación alternativas (transdérmica) necesita de mayor investigación y no se pueden sacar conclusiones a partir de este estudio. En la misma dirección se ha postulado, por ejemplo, que el agregado de acetato de medroxiprogesterona usado en el HERS, podría malograr el efecto benéfico del estrógeno sobre el aparato cardiovascular.

Con relación al HERS, en la publicación de la Dra. Grady y cola-

boradores que hemos analizado, tanto el incremento inicial de eventos cardiovasculares y su posterior descenso, fueron interpretados como azar.

Resultados no Cardiovasculares

Como objetivos secundarios fueron analizados otros eventos como tromboembolismo venoso y pulmonar, cirugía biliar, cánceres, fracturas y mortalidad general.

Trombo embolismo: con relación al trombo embolismo venoso el RR para cualquier evento trombo embólico venoso, durante los 6.8 años fue 2.08 (95% IC: 1.28- 3.40). El uso de aspirina y su eventual protección no fue consistente (RR 1.68; 95%, IC 0.96-2.92) para las usuarias de aspirina (RR 4.23; 95% IC 1.41-12.7) para las no usuarias.

Cirugía Biliar: Se observó un aumento de la cirugía biliar con un riesgo relativo de 1.48 (95% IC 1.12- 1.95) durante los 6.8 años en el grupo con hormonas. Esto significa un exceso de 6.2 cirugías por 1000 pacientes/año, por sobre el grupo placebo.

Cáncer: Se produjo un aumento esperable de cáncer de mama en el grupo con THR con un total de 49 casos lo que significa 5.9 eventos por 1000 pacientes /año mientras que en el grupo placebo se presentaron 39 casos lo que da 4.7 eventos por 1000/año y un RR de 1.27 (IC 0.84-1.94)

Con relación a cáncer de colon se observó una disminución no significativa de los casos presentándose 47 cánceres con un RR de 0.81 (IC 0.46-1.41) para el grupo con THR.

Respecto a otras neoplasias malignas se observó lo siguiente: pulmón RR 1.39 (IC 0.84-2.28), endometrio RR 0.25 (IC 0.05-1.18) y otros cánceres RR 1.29.

Sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los cánceres analizados en el grupo de tratamiento activo con relación al grupo placebo.

Fracturas: Se diagnosticaron un total de 452 fracturas clínicas en los 6.8 años de seguimiento del estudio lo que arrojó un riesgo relativo de 1.04 (95% IC, 0.87-1.25).

Mortalidad: La mortalidad en este grupo de mujeres cardíopatas de edad avanzada fue alta y progresivamente mayor. Durante los 6.8 años de observación hubo 261 muertes en el grupo con THR y 239 en el grupo placebo. El 61 % de las muertes fue de origen cardiovascular; un 19% debido a cáncer y un 20% por otras causas.

Importantes limitaciones del estudio HERS fueron la participación de mujeres de edad avanzada, teniendo un promedio de 67 años al inicio del HERS y de 74 años al finalizar el estudio HERS II, la presencia de enfermedad coronaria al inicio, y la particular selección de la THR elegida para este estudio. Estas características limitan generalizar los hallazgos y los efectos de otras combinaciones hormonales en mujeres posmenopáusicas más jóvenes pueden ser diferentes.

La conclusión final del estudio HERS II es que aumentó la incidencia de trombo embolismo venoso y cirugía biliar y no aporta mayor beneficio en la incidencia de enfermedad cardiovascular, fracturas y mortalidad. La THR posmenopáusica debe limitarse a las indicaciones que dan la evidencia de investigaciones randomizadas. ■

Estudio WHI: Opiniones del Mundo



*Dra. Paulina Villaseca Délano
Departamento de Endocrinología
P. Universidad Católica de Chile*

La reciente publicación del estudio Women's Health Initiative (JAMA, 17 de Julio 2002; 288:321-33) realizado por National Institutes of Health (NIH) del gobierno de Estados Unidos ha provocado que la comunidad médica se replantee las razones para indicar terapia hormonal de reemplazo, la duración que ésta debe tener y las alternativas de manejo de la mujer peri y posmenopáusicas. En este artículo se exponen diversas declaraciones de expertos mundiales en Climaterio en reacción al estudio WHI.

El NIH y sus recomendaciones posteriores al WHI

1. La terapia no debe continuarse ni comenzarse para prevenir enfermedad cardiovascular. Las mujeres deben consultar a su médico sobre otros métodos de prevención, como cambios del estilo de vida y uso de drogas que traten el colesterol y la presión arterial.
2. Para prevención de osteoporosis, las mujeres deben consultar a su médico y pesar los beneficios del tratamiento E+P contra su riesgo personal de infarto del miocardio, accidente vascular encefálico, trombosis venosa y cáncer de mama. Existen tratamientos alternativos para prevenir osteoporosis y fracturas.
3. Las mujeres deben mantener al día su calendario de mamografía y de auto-examen mamario.
4. Si bien el uso de E+P de corto plazo no se estudió, las mujeres que lo utilizan para alivio sintomático pueden cosechar más beneficios que riesgos. Deben hablar con su médico acerca de sus riesgos y beneficios personales.

La Visión del Dr. Wulf Utian

Wulf Utian, Pos-Presidente de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) y Presidente Fundador Honorario de "The North American Menopause Society" concluye respecto al Estudio WHI y HERS:

1. La terapia combinada continua con Estrógenos Conjugados de Equino 0,625 mg/día (ECE) y Acetato de Medroxi Progesterona 2,5 mg/día (AMP) no tiene validez para revertir la enfermedad coronaria establecida o para prevenir enfermedad coronaria en mujeres aparentemente sanas.
2. La terapia combinada continua con ECE + AMP aumenta el riesgo de infarto al miocardio, trombosis venosa profunda y tromboembolismo, especialmente en los primeros 12 – 18 meses de terapia.
3. El leve aumento de cáncer de mama invasor ocurre más precoz que lo esperado de acuerdo a estudios observacionales. El aumento fue más marcado en el 4º año, con una ten-

dencia posterior a la declinación del número de eventos. Esto parece confirmar el que la THR promovería el crecimiento del cáncer de mama más que tener un rol causal sobre éste. El término prematuro del estudio no permitirá responder a esta pregunta.

4. Todos los problemas enunciados arriba estarían relacionados al efecto de AMP combinada en forma continua a los estrógenos conjugados de equino, como se desprende de que el grupo tratado con ECE puros (sin oposición progestativa) no ha demostrado estos efectos en este mismo estudio WHI. El rol de la THR de largo plazo con esquemas combinados continuos en dosis estándar es altamente dudoso. Actualmente, si se requiere un tratamiento de largo plazo, puede ser más favorable un esquema continuo-cíclico (adicionando ciclos de progestina cada 1 – 2 meses), pero esto debe ser probado. Este tipo de esquema disminuye la exposición al progestágeno.
5. La terapia combinada continua con ECE + AMP muestra beneficio precoz en reducción del riesgo de fracturas de cadera y de cáncer colorectal.
6. La administración de estrógenos puros podría tener una relación favorable de beneficio versus riesgo. (En este punto, exige un informe preliminar de esta rama del estudio.)

El Dr. Utian plantea que, si bien siempre se ha hecho énfasis en el manejo individualizado de cada paciente, la importancia de este hecho es aún mayor ahora. Debe haber una razón clara y fuerte para indicar la terapia y deben considerarse cuidadosamente los riesgos versus los beneficios en cada mujer. Las terapias prolongadas requerirán un seguimiento riguroso y evaluación riesgo/beneficio anual.

Por otro lado, Utian discute la forma en que se entregó la información, causando pánico y confusión tanto en las usuarias como en los médicos, magnificando los datos al presentarlos como riesgos relativos en lugar de riesgos absolutos. (Utian WH. Menopause Management, July/August 2002, pp 6-7; www.menopause.org)

Suanne Fletcher y Graham Colditz en el JAMA

En el mismo volumen del JAMA en que se publicó el estudio WHI, se publica una editorial escrita por Suanne Fletcher y Graham Colditz del Departamento de Epidemiología de la Universidad de Harvard, investigadores con trayectoria en el tema de la Menopausia. Destacan que la FDA aprueba la indicación de Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) para el alivio de los síntomas de la menopausia y para la prevención de osteoporosis, pero que su uso prolongado se había puesto en boga para prevenir

diversas condiciones crónicas, en especial la enfermedad coronaria. Luego de exponer los hallazgos de este estudio, hacen el siguiente análisis. En primer lugar, plantean que la traducción de los riesgos relativos encontrados a riesgos absolutos hacen que el riesgo individual para cada mujer sea muy bajo, pero también demuestran que algunos riesgos crecen en el tiempo. En segundo lugar, sugieren que no se prescriba en forma prolongada la combinación hormonal en cuestión, debido a que en prevención de salud no puede haber daño, aunque sea bajo. Relativo a la prevención de osteoporosis proponen el uso de alternativas no hormonales. Respecto al uso de THR de corto plazo en mujeres sintomáticas, plantean que el aumento de riesgo coronario y de enfermedad tromboembólica observado el primer año hacen necesario balancear la severidad de los síntomas contra el beneficio del tratamiento para decidir su uso. Terminan expresando que el estudio WHI entrega una respuesta importante de salud para las generaciones de mujeres posmenopáusicas por venir: no usar la combinación estrógeno/progestina para prevenir enfermedades crónicas.

España y su Asociación para el Estudio de la Menopausia

El comunicado oficial de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia sobre los resultados del estudio WHI declara que los resultados del brazo suspendido no se pueden aplicar a todos los tratamientos hormonales o no hormonales que se utilizan, destacando que en España es más frecuente el uso de terapia transdérmica, el estrógeno de elección es Estradiol, o se usan otras terapias como Raloxifeno, Tibolona o Fitoestrógenos. Destaca que no se estudió el efecto sobre el alivio de los síntomas de la menopausia y que hubo beneficios en la protección de cáncer de colon y de osteoporosis por lo que "se debe estudiar de forma previa si una paciente es susceptible de recibir tratamiento hormonal sustitutivo y, en caso afirmativo, individualizarse el mismo en cada paciente."

Visión desde México

La Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia destaca también la individualización del tratamiento y la necesidad de información objetiva a las usuarias de la combinación en cuestión. Sugieren que no sería acertado suspender bruscamente los tratamientos ya iniciados, que se pueden indicar "otros productos que no han demostrado mayores riesgos, recomendándose sólo la precaución de no prolongar su empleo más allá de cuatro años en forma continua, en tanto la información sigue recopilándose para establecer un juicio sereno y objetivamente evaluado."

Gran Bretaña y la publicación en el British Medical Journal

En Gran Bretaña, John Stevenson y Malcolm Whitehead, conocidos investigadores en Menopausia hicieron una declaración conjunta publicada en la revista British Medical Journal (BMJ 20 July 2002;325:113-4). Luego de resumir los hallazgos del estudio WHI, plantean que éstos pueden ser diferentes para otros tipos de THR o para dosis menores que las utilizadas en el estudio. Comentan que los estudios observacionales referentes al tema son concordantes con los hallazgos del WHI en todos los aspectos evaluados excepto para el riesgo de enfermedad coronaria, siendo éste el resultado más sorprendente del estudio WHI. A este respecto, hacen alusión a que hace diferencia sobre el efecto metabólico de la THR la vía de administración y la dosis de ésta, el tipo de pro-

gestina utilizada y, quizás el tipo de estrógeno, lo que tiene trascendencia relativa a su efecto cardiovascular. Plantean que, por lo tanto, es necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados con otros esquemas de THR, así como conocer los resultados de la rama de estrógenos puros para saber si es AMP el esteroide responsable del daño. Sugieren que la THR de largo plazo debe indicarse en forma individual dependiente de las necesidades y factores de riesgo de cada mujer, que todavía puede considerarse para prevención de osteoporosis cuando se utilice además para una mejor calidad de vida y si los factores de riesgo cardiovascular lo permiten. En aquellas mujeres que ya están en THR prolongada plantean que debiera evitarse la combinación de ECE/AMP y cambiar a otra forma de sustitución hormonal, si bien no hay estudios a largo plazo sobre las alternativas terapéuticas. Respecto a Tibolona y Raloxifeno, refieren que se debe determinar aún sus riesgos y beneficios reales.

Por otro lado, el Ministerio de Salud y el "Committee on Safety of Medicines" de Gran Bretaña emitieron declaraciones relativas al estudio WHI. Confirman que la THR no tiene indicación en la prevención cardiovascular. Agregan que las mujeres en el estudio WHI tienen más edad que la mayoría de las mujeres británicas que usan THR y que no la estaban usando para alivio sintomático. Afirman que este es un estudio importante que agrega conocimiento sobre THR, pero que no es causa de alarma, sugiriendo que si la mujer individual está preocupada por el tema debe discutirlo con su médico en su próxima visita.

Una Visión desde Oceanía

Un reporte del Comité de Expertos del "Therapeutic Goods Administration" de Australia destaca también la edad mayor de las mujeres del estudio y agrega que un alto porcentaje de ellas tenían factores de riesgo cardiovascular, hechos que pueden aumentar los efectos dañinos de la THR sobre el sistema vascular. Enfatiza la necesidad de manejo individual igual que otras publicaciones analizadas.

Andrew Kaunitz, co-investigador del estudio WHI, declara que los resultados de éste constituyen un llamado a re-evaluar las razones por las que se le prescribió la THR combinada a cada paciente individual. Para las mujeres sintomáticas plantea que la duración óptima del uso debiera ser menor a 5 años, reconociendo que los síntomas persisten más allá en algunas mujeres y destacando que no hay otra terapia tan efectiva como la THR para la sintomatología vasomotora. Refiere que en reacción a este estudio aumentará la prescripción de combinaciones con otras progestinas diferentes a AMP, aumentará el uso de dosis bajas de estrógeno/progestina y que se considerarán esquemas de combinación no tradicional con progestinas cíclicas (cada 2 – 3 meses) o con endoceptivos uterinos medicados. Plantea que habrá un cambio a terapias locales para el manejo de la atrofia urogenital, a terapias no hormonales para prevención de osteoporosis (alendronato, risedronato, raloxifeno), que aumentará la indicación de estatinas en prevención y tratamiento cardiovascular y que se fortalecerán las medidas tradicionales de educación de hábitos adecuados. Por otro lado, enfatiza que la terapia hormonal "continuará siendo apropiada" para la mujer perimenopáusica sintomática y la mujer joven con menopausia quirúrgica. ■

EL ESTUDIO WHI Y LA THR: Posición Oficial de la Sociedad Chilena de Climaterio. *Sugerencias Terapéuticas*

Directorio

Sociedad Chilena de Climaterio:

Drs. P. Contreras, M. Bianchi,
I. Valdivia, E. Arteaga, R. Montaña,
P. Villaseca, J. Varela,
A. Tapia, F. Platero

La THR Antes del WHI

a) Desarrollo, Expectativa de Vida y Envejecimiento

A fines del siglo XIX la expectativa promedio de vida de la mujer no superaba los 50 años. El siglo recién pasado se acompañó de una importante prolongación de la vida, lo que permitió conocer las consecuencias de largo plazo de la menopausia: pérdida de masa ósea, involución urogenital, aceleración en la aparición de enfermedades cardiovasculares y deterioro cognitivo progresivo. Así, el desarrollo determinó una prolongación importante de la vida, pero acompañada frecuentemente de un deterioro importante en su calidad. El cambio demográfico conlleva un aumento de los individuos enfermos, que consumen una cantidad creciente de recursos. La compresión de la morbilidad en la tercera edad se convierte así en una necesidad social prioritaria. Cómo lograr que las personas en sus últimas dos o tres décadas de vida conserven buenas condiciones de salud es el mayor desafío de la medicina actual.

b) THR: de la Organoterapia a la Hormonoterapia

En 1889 Brown-Séquard lanzó la idea de sustituir las secreciones internas de las glándulas endocrinas con déficits funcionales, con extractos de glándulas endocrinas de animales. Después de un intento fallido de tratar el envejecimiento gonadal masculino con extractos testiculares animales, la organoterapia logró en 1891 su primer gran éxito al tratar el mixedema con extractos de tiroides animal. La organoterapia se validó plenamente en 1921 con la extracción de insulina de páncreas animal. La sustitución ovárica, por otra parte, costó muchas décadas de trabajo hasta que -en 1942- se aprobó el uso de Premarin, un extracto de orina de yegua preñada rico en sustancias estrogénicas. Previamente, en 1938, se había logrado la síntesis de un estrógeno no esterooidal, el dietilestilbestrol, en Inglaterra y muy poco después, la síntesis de etinilestradiol en Alemania. En las últimas seis décadas la THR ha usado indistintamente el Premarin y estrógenos de síntesis, como son el valerianato de estradiol, los equinos sintéticos, el etinilestradiol y el estradiol micronizado, oral o percutáneo.

c) Las Razones de la THR

La principal razón que tenían los clínicos para ofrecer terapia estrogénica en los años cuarenta y cincuenta era, además de aliviar el síndrome vasomotor, la prevención y tratamiento de la involución urogenital. En 1941, Albright describió que la osteoporosis postmenopáusica se debía a la carencia estrogénica, lo cual hizo suponer que los estrógenos podían evitar su aparición. Sorprendentemente sólo la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) ha demostrado la capacidad de los estrógenos para prevenir fracturas. En las pasadas dos décadas la epidemiología sugirió tanto un importante efecto cardioprotector de los estrógenos, como su capacidad de proteger del deterioro cognitivo. Este último aspecto se encuentra en pleno estudio, pero hay evidencias contradictorias respecto de la utilidad de la THR una vez que el deterioro se encuentra constituido.

d) THR y Cáncer Endometrial

En 1975 se demostró que la terapia con estrógenos solos se asocia-

ba a un importante aumento del RR de carcinoma endometrial. Trabajos posteriores de Gambrell demostraron que este riesgo podía ser anulado si se agregaba progestinas por algunos días a la terapia con estrógenos. Así, la terapia secuencial, con estrógenos administrados generalmente en forma continua y progestinas administradas por 10-14 días cada mes, reemplazó la terapia cíclica

con estrógenos solos administrados por 3 semanas cada mes. La reaparición de las reglas sin embargo, provocó rechazo en algunas mujeres.

e) THR y Cáncer Mamario

Como esta neoplasia está fuertemente asociada a la presencia y duración de la actividad endocrina del ovario, resultaba lógico pensar que el uso de esteroides ováricos después de la menopausia incrementaría su riesgo. Sin embargo, el efecto oncogénico mamario de los estrógenos es tan débil que los estudios epidemiológicos demoraron más de 30 años en probarlo: el re-análisis de los datos epidemiológicos disponibles en más de 150.000 mujeres, un tercio de las cuales tenía antecedentes de haber recibido THR con estrógenos, demostró que después de 5 años, el RR de cáncer mamario se incrementaba en un 2,3% por año de uso (Lancet 1997;350: 1047), una cifra muy similar a la observada con el retraso de la menopausia (2,8% por año). El riesgo se concentraba en mujeres delgadas y se diluía en las obesas, lo que indicaba que los estrógenos incrementaban el riesgo sólo en aquellas con un muy bajo riesgo de base. Sin embargo, las cifras no eran aplicables a la THR que agregaba progestinas a los estrógenos. Gambrell había postulado en 1986 que las progestinas eran capaces de proteger del riesgo neoplásico no sólo al endometrio sino también a la mama. Sin embargo, en 1988 los epidemiólogos Key y Pike (Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24:29) postularon la hipótesis que la adición de progestinas a los estrógenos, no sólo no protegería del riesgo de cáncer mamario, sino que lo incrementaría significativamente. En 1989 Berkvist (N Engl J Med 1989; 321:293) publicó los primeros datos que sugerían que la adición de progestinas incrementaba importantemente el RR de cáncer mamario. Si bien sus resultados fueron muy cuestionados, los estudios epidemiológicos en los siguientes 12 años fueron paulatinamente reforzando estos hallazgos.

f) La THR Combinada Continua

Esta modalidad de THR pretende lograr simultáneamente amenorrea y adecuada protección endometrial en las pacientes. A pesar que este tipo de THR se asocia a un incremento significativo en la densidad radiológica de la mama se ignoraron las advertencias epidemiológicas y mamográficas que sugerían un mayor riesgo de cáncer mamario. Pacientes y médicos se complacían de la amenorrea, muy frecuente en las pacientes así tratadas. Por lo anterior, la aceptación de la modalidad fue masiva, a tal punto que en los últimos años, fue la más prescrita en EE.UU. Así, la THR con 0,625 mg de estrógenos conjugados equinos y 2,5 mg de acetato de medroxi-progesterona (AMP) fue escogida para la rama del WHI que estudiaba los riesgos y beneficios de la THR en mujeres con útero.

Women's Health Initiative (WHI)

a) El Estudio WHI en Perspectiva

El WHI es el primer estudio experimental que estudia los riesgos y beneficios de la THR. Las mujeres participantes, de 50 a 79 años, entraron al estudio con un promedio de edad de 63,2 años. Más de un tercio de ellas era obesas y otro tercio tenía sobrepeso. Su riesgo de cáncer mamario al entrar al estudio era relativamente alto: dos tercios tenían entre 1 y 2% de probabilidad de cáncer mamario y un quinto, entre 2 y 5%, en los siguientes 5 años. Por el sólo hecho de alcanzar los 60 años de edad se alcanza un riesgo "alto" de cáncer mamario (1,66% en los siguientes 5 años, en EE.UU.), de modo que las mujeres estudiadas, no sólo provenían de un país con alto riesgo vital de cáncer mamario, sino que eran además, por su edad y características clínicas (sobrepeso y obesidad), de relativo alto riesgo dentro de su país. Similarmente, si bien muy pocas mujeres tenían evidencias de enfermedad cardiovascular al comienzo del estudio, un tercio estaba en tratamiento por hipertensión arterial, una de cada ocho de ellas presentaba hipercolesterolemia, la mitad tenía antecedentes de tabaquismo y un 4,4% eran diabéticas en tratamiento. Lo anterior, a la vez de representar fielmente la realidad de salud de las mujeres "sanas" en ese grupo de edad en EE.UU., sugiere la existencia de aterosclerosis subclínica al comienzo del estudio. Finalmente, una de cada cuatro pacientes había sido tratada, o estaba siendo tratada, con THR (dos tercios con combinados continuos) y más de 30% de estas últimas, por períodos mayores de 5 años.

b) Los Resultados del WHI

Los análisis fueron hechos con la técnica de "intención de tratamiento", que no toma en cuenta los abandonos terapéuticos, de modo que los riesgos y beneficios observables en las pacientes adherentes al tratamiento son subestimados. Las pacientes tratadas con el esquema combinado continuo presentaron —en relación a las que recibieron placebo— un RR de enfermedad cardiovascular de 1,22, incluyendo infarto del miocardio (RR = 1,29), accidente cerebro-vascular (RR = 1,41) y enfermedad venosa trombo-embólica (RR = 2,11) El RR de cáncer de mama invasor fue de 1,26; el de cáncer endometrial y el de cáncer colo-rectal fueron de 0,83 (NS) y 0,63, respectivamente. Junto con la reducción del RR de cáncer colo-rectal, el grupo con tratamiento activo experimentó una reducción del RR de fracturas de columna (RR = 0,66), de cadera (RR = 0,66) y de otros sitios osteoporóticos (RR = 0,77).

c) Suspensión Prematura del Estudio

El Comité de Seguridad y de Monitoreo de Datos (DSMB) del WHI estableció límites superiores de seguridad, calculados sofisticadamente, en relación a los posibles efectos adversos, así como un Índice Global de eventos monitorizados que resumía el balance final de riesgos y beneficios. Hacia fines de 1999 el DSMB observó pequeños pero consistentes efectos adversos tempranos en eventos cardiovasculares. En 2000 y en 2001 el DSMB comunicó que los aumentos de eventos cardiovasculares persistían pero que el ensayo debía seguir su curso porque la relación entre riesgos y beneficios aún era incierta. A fines de Mayo de 2002 el DSMB encontró que la situación en relación a los eventos cardiovasculares persistía, sin haber cruzado el límite superior de seguridad. Sin embargo, el instrumento estadístico específico de monitoreo de riesgo de cáncer mamario había sobrepasado el límite superior designado a priori y el Índice Global calculado apoyaba la noción de un balance total que favorecía el daño sobre el beneficio. Así el DSMB recomendó el aborto prematuro del estudio, a la vez que recomendó mantener la rama del estudio que estudia el efecto de los estrógenos solos en mujeres histerectomizadas, ya que el balance entre riesgos y beneficios de esta estrategia permanecía incierto.

d) Aumento del Riesgo de Cáncer Mamario

Si bien el 26% de aumento del RR (38 versus 30 por 10.000 personas-año) observado con la terapia combinada continua no alcanzó significación estadística nominal (Intervalo de Confianza Nominal 95%: 1,00-1,59), el estadístico específico de monitoreo de este riesgo fue altamente significativo. Las mujeres con antecedentes de THR previa tuvieron un riesgo asociado con el tratamiento mayor que las mujeres sin THR previa: HR (hazard ratio) de 1,06 para las usuarias nuevas de THR versus 2,13 para las con THR previa menor a 5 años; 4,61 para las con THR entre 5 y 10 años y finalmente, 1,81 para las con THR sobre 10 años.

e) Aumento del Riesgo Cardiovascular

La epidemiología había predicho prácticamente todos los resultados del WHI, con la gran excepción de los hallazgos cardiovasculares. En primer lugar, estudios tan prestigiados como los de Framingham (Gordon 1978) y el de las Enfermeras (Colditz et al 1987) habían sugerido que la condición de menopausia incrementa el riesgo cardiovascular. Posteriormente, se publicaron múltiples estudios observacionales —que por su naturaleza no están exentos de sesgo— que sugerían que el reemplazo estrogénico o estrógeno-progestativo en la postmenopausia se asociaba a una reducción de un 30 a 50% en el riesgo de enfermedad coronaria (Grady et al, 1992; Grodstein et al, 1996). Las modificaciones beneficiosas que la THR ejerce sobre varios factores de riesgo de enfermedad coronaria dieron plausibilidad biológica al importante beneficio cardiovascular que aportaba esta terapia. Este beneficio se hacía extensivo también a la prevención cardiovascular secundaria. Todos estos hallazgos hicieron que los médicos consideraran a la protección cardiovascular como uno de los objetivos centrales de la THR, lo que obviamente redundó en un incremento progresivo de su indicación. Considerando los beneficios cardiovasculares de la THR, los análisis riesgo-beneficio daban un balance altamente positivo para dicha terapia. Por ello, era indispensable confirmar, mediante estudios experimentales, los hallazgos cardiovasculares de los estudios observacionales para poder así afinar mejor las indicaciones de la THR.

El primer revés al concepto antes enunciado, lo dio el estudio HERS que descartó que la THR tuviera beneficios en prevención secundaria de enfermedad coronaria (Grady D et al. JAMA 1998;280:605). Más aún, reportaba un incremento temprano de los episodios coronarios en el primer año y un incremento global de los episodios trombo-embólicos durante todo el estudio.

Pero los resultados más inesperados son los del estudio WHI. En mujeres supuestamente sanas desde el punto de vista cardiovascular, la THR no sólo no protegía sino que incrementaba los episodios coronarios, cerebro-vasculares y trombo-embólicos. La conclusión más importante de los autores de dicho estudio fue que no se podía recomendar la THR para prevenir enfermedades crónicas, dado que sus riesgos superaban los beneficios.

Los hallazgos del estudio WHI son contundentes, pero no exentos de crítica. Creemos que el grupo etario escogido fue inadecuado y muy diferente del tipo de pacientes que suelen iniciar THR en nuestro país (45-55 años). El incremento de episodios coronarios y trombo-embólicos desde el primer año de THR, apoya la hipótesis de que las acciones pro-trombóticas y pro-inflamatorias de la THR oral pudieron ser responsables de este efecto. En este mismo sentido, la dosis de estrógenos utilizada pudo haber sido exagerada; la tendencia mundial en la última década es a rebajar dicha dosis y a usar progestinas diferentes a AMP. El esquema combinado continuo también ha sido objeto de controversia, dado que la administración permanente de progestinas, especialmente de AMP, niega varios de los

beneficios demostrados para los estrógenos. De hecho, los estudios epidemiológicos que habían demostrado protección cardiovascular habían utilizado mayoritariamente estrogenoterapia pura y en menor proporción, esquemas secuenciales, pero nunca combinado continuos.

f) Beneficios Observados

Es notable que —por primera vez— se demuestre experimentalmente que la THR previene las fracturas en columna, cadera y otros sitios afectados por la osteoporosis, en forma contundente. El estudio también confirmó la reducción de la incidencia de cáncer colorectal reportada por los estudios epidemiológicos. Estos beneficios constituyen preciados haberes de la THR.

g) Beneficios No Reportados

El WHI no se diseñó para estudiar el impacto de la THR sobre la calidad de vida. Los estudios clínicos y epidemiológicos son unánimes en reconocer la mejoría en la calidad de vida de las mujeres que reciben THR, la cual va más allá del alivio del síndrome vasomotor, incluyendo mejorías en el ánimo, la sexualidad y la función urogenital. Para muchos clínicos este solo beneficio de la THR justifica su uso y probablemente constituirá el fundamento más importante de su indicación.

Recomendaciones Clínicas y Estrategias Terapéuticas Posibles

a) Conclusiones Prácticas del Estudio

Los resultados hacen desaparecer la noción que la THR —específicamente la terapia combinada continua— podría proporcionar prevención primaria de patologías cardiovasculares. Muy específicamente, pacientes con trombofilias —como mutación del Factor V de Leiden— o con antecedentes de tromboflebitis espontáneas o asociadas al uso de estrógenos orales (anticonceptivos orales, THR) no debieran recibir THR combinada continua o estrógenos por vía oral. En segundo lugar, pacientes hipertensas no controladas o con factores de riesgo de accidente cerebro-vascular, tampoco debieran recibir las modalidades mencionadas de THR. En tercer lugar, lo mismo se aplicará a mujeres con alto riesgo epidemiológico de sufrir eventos coronarios —diabéticas, dislipidémicas, resistentes a la insulina, hipertensas o con enfermedad coronaria previa— porque aparentemente predominarían los efectos pro-trombóticos y pro-inflamatorios (aumento de la Proteína C Reactiva, PCR) sobre los efectos profibrinolíticos en las modalidades orales. Estas restricciones posiblemente no sean aplicables a los estrógenos percutáneos, los cuales, si bien no elevan significativamente los niveles de colesterol de HDL ni reducen los de colesterol de LDL, son incapaces de elevar los triglicéridos o la PCR, o de inducir un estado pro-coagulante.

Se puede concluir también que la asociación permanente de progestinas a los estrógenos incrementa el riesgo de cáncer mamario más allá de lo previsible con estrógenos solos. Lo anterior se basa en que los límites de seguridad del DSMB en este sentido se establecieron teniendo lo observado con estrógenos solos (Lancet 1997;350:1047), que se resume en un incremento significativo de riesgo relativo de cáncer mamario de 2,3% por año de uso después de 5 años; además, esta conclusión deriva del hecho que la rama del WHI que estudia los estrógenos solos en mujeres histerectomizadas no ha alcanzado el incremento de riesgo máximo permitido —por lo cual sigue en curso— lo que permite sindicar a la progestina como la principal sospechosa del exceso de riesgo observado. La pregunta pertinente es si esta conclusión se puede extrapolar o no a las modalidades secuenciales de THR. Podría asumirse que el uso de progestinas por 12 o 14 días al mes enfrentaría a la mama a un riesgo menor que su uso continuo, pero no existen evidencias que esto sea así. Así, mujeres con un riesgo elevado de cáncer mamario (p.e.,

mayores de 60 años, obesas, con períodos reproductivos sobre 40 años, nulíparas o con antecedente de primer parto después de los 32 años o consumidoras habituales de alcohol) probablemente no debieran usar las modalidades de THR con exposición frecuente a progestinas (modalidades combinada continua y secuencial mensual), a menos que sea por una indicación precisa y por tiempo corto. En principio, y por seguridad, esta precaución debiera extenderse a las modalidades de terapias combinadas continuas percutáneas. Muchos médicos seguramente preferirán abstenerse por completo de usar las modalidades continuas de THR.

b) Individualización de la THR

Uno de las sorpresas del WHI fue el contraste entre el perfil clínico promedio de las pacientes participantes en el estudio, con el de la mayoría de nuestras pacientes, claramente más jóvenes al comenzar la terapia y con menores factores de riesgo mamario y cardiovascular. La THR óptima es muy individual y variable para cada paciente en particular. La experiencia nos hace evitar la vía oral en pacientes con riesgo trombo-embólico elevado y es habitual indicarla con precaución en pacientes hipertensas, que podrían excepcionalmente ver agravada su condición por la inducción de angiotensinógeno hepático. La vía oral se desaconseja igualmente en mujeres jaquecosas, que pueden ver agravada su condición de tales, por lo cual se prefiere el uso de estrógenos percutáneos en ellas. En mujeres que nos consultan después de lo 65 años los estrógenos deben ser usados en dosis pequeñas y los sangrados evitados. La tibolona como alternativa a los estrógenos aparece atractiva en estos casos ya que en general, no induce sangrados uterinos ni produce tensión mamaria y puede además, usarse en dosis reducidas a la mitad, con buenos resultados en el manejo de los síntomas y en la protección ósea. Si bien hay sugerencias de carácter mixto (positivas y negativas) respecto del riesgo cardiovascular y en general, positivas respecto del riesgo mamario, no hay evidencias clínicas definitivas que permitan asegurar una reducción o un incremento de eventos cardiovasculares o mamarios asociados con su uso.

c) Estrategias Terapéuticas

La THR está indicada en mujeres sintomáticas con deterioro de su calidad de vida, comenzando su uso de preferencia en la perimenopausia. Las recomendaciones terapéuticas abajo enumeradas constituyen proposiciones lógicas, pero sólo el tiempo despejará las incertidumbres y las validará o descartará.

1. La THR no debe ser indicada como prevención cardiovascular primaria ni secundaria mientras no se documente que otras dosis, vías de administración o esquemas hormonales otorguen beneficio cardiovascular;
2. La THR debe evitarse en pacientes con alto riesgo de trombo-embolismo, en especial la administrada por vía oral;
3. La THR por vía oral en dosis habituales no debe ser utilizada en pacientes con alto riesgo de sufrir accidentes cerebro-vasculares (hipertensas mal controladas o con antecedentes de accidentes cerebro-vasculares);
4. Las pacientes con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad coronaria, o accidente cerebro-vascular que requieran de THR podrían usar estrógenos por vía percutánea ya que esta modalidad de administración de estrógenos no ha demostrado inducir un estado pro-trombótico o pro-inflamatorio;
5. Las pacientes con alto riesgo de cáncer mamario que requieran de THR deben evitar su uso prolongado (superior a 5 años), deben usar las mínimas dosis efectivas de hormonas y minimizar la exposición mamaria a progestinas. ■