ACTUALIDAD INMEDIATA

Principales morbilidades registradas en el estudio internacional de mujeres sobre larga duración de estrógenos luego de la menopausia (WISDOM): un estudio aleatorio controlado de terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas*

MADGE R. VICKERS[1], ALASTAIR H. MACLENNAN[2], BEVERLEY LAWTON[3], DEBORAH FORD[4], JEANNETT MARTIN[5], SARAH K. MEREDITH[6], BIANCA L. DESTAVOLA[7], SALLY ROSE[8], ANTHONY DOWELL[9], HELEN C. WILKES[10], JANET H. DARBYSHIRE[11], TOM W. MEADE[12],

RESUMEN

Objetivo. Evaluar los riesgos y beneficios a largo plazo de la terapia de reemplazo hormonal (terapia hormonal combinada versus placebo y estrógenos solos versus terapia hormonal combinada).

Diseño. Estudio multicéntrico, aleatorio, controlado con placebo, doblemente enmascarado.

Localización. Sitios de práctica general en el Reino Unido (384), Australia (91) y Nueva Zelanda (24).

Participantes. Mujeres posmenopáusicas con edades que oscilan entre 50 y 69 años en el momento de la aleatorización. En el momento de la finalización prematura del estudio, 56.583 habían sido tamizadas, 8.980 ingresaron a la fase inicial y 5.982 (26% del objetivo de 22.300) empezaron tratamiento.

Intervenciones. Terapia con solo estrógenos (estrógenos equinos conjugados 0.625 mg diarios por vía oral) o terapia combinada (estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona 2/5/5.0 mg orales diarios). Diez años de tratamiento planeados.

Principales desenlaces. Desenlaces primarios: enfermedad cardiovascular mayor, fracturas osteoporóticas y cáncer de seno. Desenlaces secundarios: otros tipos de cáncer, muerte por todas las causas, tromboembolismo venoso, enfermedad cerebrovascular, demencia y calidad de vida.

Resultados. El estudio fue finalizado prematuramente durante el reclutamiento, luego de un seguimiento promedio de 11.9 meses (rango intercuartiles 7.1-19.6, total 6.498 mujeres año) en aquellas incluidas, luego de la publicación de los resultados preliminares del estudio de iniciativa de salud de las mujeres. La edad promedio de las mujeres aleatorizados fue 62.8 (DS 4.8) años. Cuando la terapia hormonal combinada (n= 2.196) fue comparada con el placebo (n= 2.189), hubo un incremento significativo del número de eventos cardiovasculares mayores (7 vs. 0, p=0.016) y de tromboembolismo venoso (22 vs. 2, razón de riesgo 7.36

* Traducido del inglés: Dr. Germán Barón C.

1 Anterior jefe, MRC Grupo de trabajo de práctica general de investigación.
2 Profesor, departamento de obstetricia y ginecología.
3 Director Centro de investigación de mujeres.
4 Estadístico señor.
5 Administradora sénior previa de enfermeras.
6 Epidemiólogo clínico sénior.
7 Lector in bioestadística.
8 Fellow en investigación.
9 Profesor.
10 Estadístico sénior.
11 Director.
12 Profesor emérito, para el equipo WISDOM.

[IC 95% 2.2-24.60]). No hubo diferencias significativas en los números de cáncer de seno u otro tipo de tumores (22 vs. 25, razón de riesgo 0.88 [0.49-1.56]), eventos cerebrovasculares (14 vs. 19, 0.73 [0.37-1.46]), fracturas (40 vs. 58, 0.69 [0.46-1.03]) y muertes globales (8 vs. 5, 1.60 [0.52-4.89]). La comparación entre la terapia hormonal combinada (n=815) y la terapia estrogénica (n=826) no mostró diferencias significativas.

Conclusiones. La terapia de reemplazo hormonal aumenta el riesgo cardiovascular y tromboembólico cuando se inicia muchos años después de la menopausia. Los resultados son consistentes con los hallazgos del estudio de iniciativa de salud de las mujeres y estudios de prevención secundaria. Se necesitan investigaciones para evaluar los riesgos a largo plazo de iniciar la terapia de reemplazo hormonal cerca de la menopausia, cuando el efecto puede ser diferente.

Registro del estudio. Estudios controlados actuales ISRCTN 63718836.

ABSTRACT

Objective. To assess the long term risks and benefits of hormone replacement therapy (combined hormona therapy versus placebo, and oestrogen alone versus combined hormone therapy).

Design. Multicentre, randomised, placebo controlled, double blind trial. Setting General practices in UK (384), Australia (91), and New Zealand (24).

Participants. Postmenopausal women aged 50-69 years at randomisation. At early closure of the trial, 56583 had been screened, 8980 entered run-in, and 5692 (26% of target of 22300) started treatment.

Interventions. Oestrogen only therapy (conjugated equine oestrogens 0.625 mg orally daily) or combined hormona therapy (conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate 2.5/5.0 mg orally daily). Ten years of treatment planned.

Main outcome measures. Primary outcomes: major cardiovascular disease, osteoporotic fractures, and breast cancer. Secondary outcomes: other cancers, death from all causes, venous thromboembolism, cerebrovascular disease, dementia, and quality of life.

Results. The trial was prematurely closed during recruitment, after a median follow-up of 11.9 months (interquartile range 7.1-19.6, total 6498 women years) in those enrolled, after the publication of early results from the women's health initiative study. The mean age of randomised women was 62.8 (SD 4.8) years. When combined hormone therapy (n=2196) was compared with placebo (n=2189), there was a significant increase in the number of major cardiovascular events (7 v 0, P=0.016) and venous thromboembolisms (22 v 3, hazard ratio 7.36 [95% CI 2.20 to 24.60]). There were no statistically significant differences in numbers of breast or other cancers (22 v 25, hazard ratio 0.88 [0.49 to 1.56]), cerebrovascular events (14 v 19, 0.73 [0.37 to 1.46]), fractures (40 v 58, 0.69 [0.46 to 1.03]), and overall deaths hormone therapy (n=815) versus oestrogen therapy (n=826) outcomes revealed no significant differences.

Conclusions. Hormone replacement therapy increases cardiovascular and thromboembolic risk when started many years after the menopause. The results are consistent with the findings of the women's health initiative study and secondary prevention studies. Research is needed to assess the long term risks and benefits of starting hormone replacement therapy near the menopause, when the effect may be different.

Trial registration. Current Controlled Trials ISRCTN 63718836.

Introducción

Aunque el uso de terapia hormonal de reemplazo para el control de síntomas moderados a severos de la menopausia está bien establecido, su uso a largo plazo para la prevención de enfermedades en la mujer posmenopáusica está en disputa[1-3]. Diez estudios aleatorios y controlados han investigado los riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres posmenopáusicas.[4-13] Tres estudios en los Estados Unidos[4,7,12], dos en el Reino Unido[8,9] y uno en Estonia[13] mostraron que tal terapia no protege

contra el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y que puede incrementar su riesgo.

En el estudio más largo y, el único diseñado para evaluar la prevención de enfermedad cardiovascular, el estudio de iniciativa de salud de las mujeres en Estados Unidos (WHI), mujeres de 50 a 79 años de edad que tomaron la combinación de estrógenos y progestágeno tuvieron un incremento significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar y cáncer de seno y disminución en el riesgo de fractura de cadera y cáncer colorrectal comparadas con mujeres que recibieron placebo[7]. Este estudio encontró que la terapia combinada de estrógenos y progestágeno puede aumentar los eventos coronarios en mujeres mayores (de 70 a 79 años) durante su primer año de tratamiento[14]. Globalmente los riesgos observados en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres tal vez sobrepasaron los beneficios y el brazo combinado de estrógenos y progestágeno fue cerrado prematuramente luego de un seguimiento de 5.2 años en promedio. Luego, el brazo del estudio de solo estrógenos en mujeres con antecedente de histerectomía también finalizó de manera prematura, después de un seguimiento promedio de 6.8 años, ya que mostró un aumento significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular, pero sin diferencias significativas en la enfermedad cardiovascular o el cáncer de seno[12].

En 1989 el Consejo para la Investigación Médica en el Reino Unido acordó que un estudio aleatorizado para evaluar los beneficios a largo plazo de la terapia de reemplazo hormonal era una prioridad. Se habían adelantado estudios de factibilidad satisfactorios y, luego de una revisión exhaustiva, se aseguró el patrocinio de diversas fuentes para el estudio internacional de las mujeres sobre la duración a largo plazo de los estrógenos luego de la menopausia (WISDOM), el cual empezó su etapa de reclutamiento en 1999[15,16]. El estudio de iniciativa de salud de las mujeres había iniciado en 1997 y había incluido mujeres de 50 a 79 años para un seguimiento promedio esperado de 8.5 años. WISDOM fue diseñado originalmente para investigar un grupo erario más joven (45 a 60 años) para asegurar que los datos reflejaran el uso normal de la terapia de reemplazo hormonal, pero esto luego fue modificado a 50 a 64 años y posteriormente extendido hasta 69 años para aumentar la probabilidad de eventos relevantes durante el ensayo planeado para 10 años de tratamiento y posteriormente con 19 años de seguimiento (luego modificado a cinco años)[16]. La meta era reclutar 22.300 mujeres posmenopáusicas y evaluar el balance a largo plazo de riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo hormonal, con énfasis especial en la enfermedad cardiovascular y la demencia. El diseño permitía dos comparaciones principales: terapia combinada de estrógenos y progestágenos contra placebo y en mujeres que tenían histerectomía, estrógenos solos frente a la terapia combinada estrógenos y progestágeno.

El reclutamiento empezó en 1999 en el Reino Unido y en 2000 en Australia y Nueva Zelanda. Aún se llevaba a cabo el reclutamiento cuando el Comité de Investigación Médica (MRC) paró el estudio luego de que los primeros resultados del brazo combinado de estrógenos y progestágenos del estudio de iniciativa de salud de las mujeres fueran publicados en 2002. Esta publicación presenta los principales desenlaces clínicos del WISDOM luego de 6.498 personas por año de seguimiento por una mediana de 11.9 meses.

Métodos

Ubicación

El reclutamiento se llevó a cabo en la práctica general. En el Reino Unido las participantes fueron reclutadas a lo largo de 384 consultorios de medicina general del Grupo de Trabajo en Investigación en la Práctica General del MRC. Además participaron 91 consultorios generales en Australia y 24 en Nueva Zelanda.

Participantes

Detalles completos de los procedimientos de reclutamiento y otros métodos están publicados en otro lado[17]. En cada país se identificaron mujeres entre 50 y 69 años de edad de los registros de consulta. Cuando era posible, se investigó la historia de la paciente, por parte de una enfermera del grupo de investigación para descartar mujeres inelegibles. Mujeres posmenopáusicas (ausencia de menstruación en los

pasados 12 meses o antecedente de histerectomía) fueron elegibles para el estudio.

Los criterios de exclusión están descritos en detalle en otro lado[17]. Los principales criterios de exclusión fueron una historia de cáncer de seno, cualquier otro tipo de cáncer en los últimos 10 años, excepto cáncer basal o escamoso de la piel, tromboembolismo venoso, enfermedad de la vesícula biliar en mujeres sin colecistectomía e infarto del miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio o uso de terapia hormonal de reemplazo en los seis meses previos. Las mujeres que en el momento del tamizaje recibían terapia de reemplazo hormonal y que estaban preparadas para ingresar al brazo controlado de placebo del estudio estuvieron de acuerdo en suspender la terapia por tres meses antes de la fase de iniciación. Durante la iniciación ellas tomaron placebo de manera tal que no habían tomado terapia de reemplazo hormonal por seis meses. Las mujeres que, en la opinión de su médico general, eran improbables de ser capaces de dar el consentimiento informado o de completar satisfactoriamente los procedimientos del ensayo también se excluyeron.

Las mujeres elegibles y aquellas cuyas historias no estaban disponibles fueron contactadas por correo e invitadas para participar en una sesión de tamizaje con la enfermera de investigación en su centro. En Australia las pacientes fueron invitadas inicialmente a sesiones de grupo para aprender más acerca de la terapia de reemplazo hormonal y el estudio antes de ingresar de manera voluntaria al tamizaje, mientras que en el Reino Unido y Nueva Zelanda la enfermera de investigación discutió los detalles en la entrevista. La estrategia fue reclutar a las mujeres mayores primero. Las mujeres completaron un cuestionario de selección, se les entregó información escrita y si luego de considerarlo por dos semanas deseaban participar en el estudio, firmaron el consentimiento informado e ingresaron a un período inicial de 12 semanas (Figura 1). Todas las mujeres recibieron la medicación en esta fase inicial: las mujeres que deseaban ingresar a la aleatorización de placebo tomaron placebo y las mujeres con antecedente de histerectomía total y que deseaban ingresar a la comparación de los dos grupos activos tomaron solo estrógenos. Cuatro semanas antes de la fase inicial, las mujeres elegibles que habían alcanzado un cumplimiento de 80% fueron invitadas a ingresar al estudio y fueron aleatorizadas al tratamiento (Figura 1).

Método de asignación aleatoria

El tratamiento fue asignado de manera aleatoria centralmente con un programa de bloques estratificados basados en computador. La estratificación se basó en el antecedente de histerectomía y la intención del uso de terapia de reemplazo hormonal. Mujeres con útero o histerectomía subtotal (estrato 1 del estudio) fueron aleatorizadas a la combinación de estrógenos más progestágeno o placebo utilizando un tamaño del bloque de 16. Las mujeres sin útero y que no deseaban recibir placebo fueron aleatorizadas a estrógenos solos o terapia combinada de estrógenos y progestágeno (estrato 2) utilizando un tamaño de bloque de 16 y aquellas que deseaban entrar a una comparación controlada con placebo fueron aleatorizadas a recibir estrógenos, estrógenos y progestágeno combinados o placebo utilizando un bloque de tamaño 24 (estrato 3). Entre cada estrato había la misma probabilidad de asignación a cualquiera de los brazos de tratamiento.

Tan pronto como la mujer era aleatorizada, el paquete apropiado de tratamiento era enviado del almacén central, rotulado para cada participante y despachado al consultorio. Los medicamentos iban en empaques que contenían tabletas para 28 días. En cada estrato los empaques de las drogas para cada brazo del estudio eran idénticos. El tratamiento aleatorio se inició si luego de la fase inicial la mujer seguía siendo elegible y deseaba ingresar en el estudio.

Intervenciones

Para la terapia estrogénica se usaron estrógenos equinos conjugados (Premarin, Wyeth Ayerst US), 0.625 mg orales diarios. La terapia combinada consistió en estrógenos equinos conjugados de la misma manera asociados a acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg orales diarios (Prempro, Wyeth Ayerst US). Las mujeres con útero y dentro de los tres años de su última menstruación, aquellas entre 50 y 53

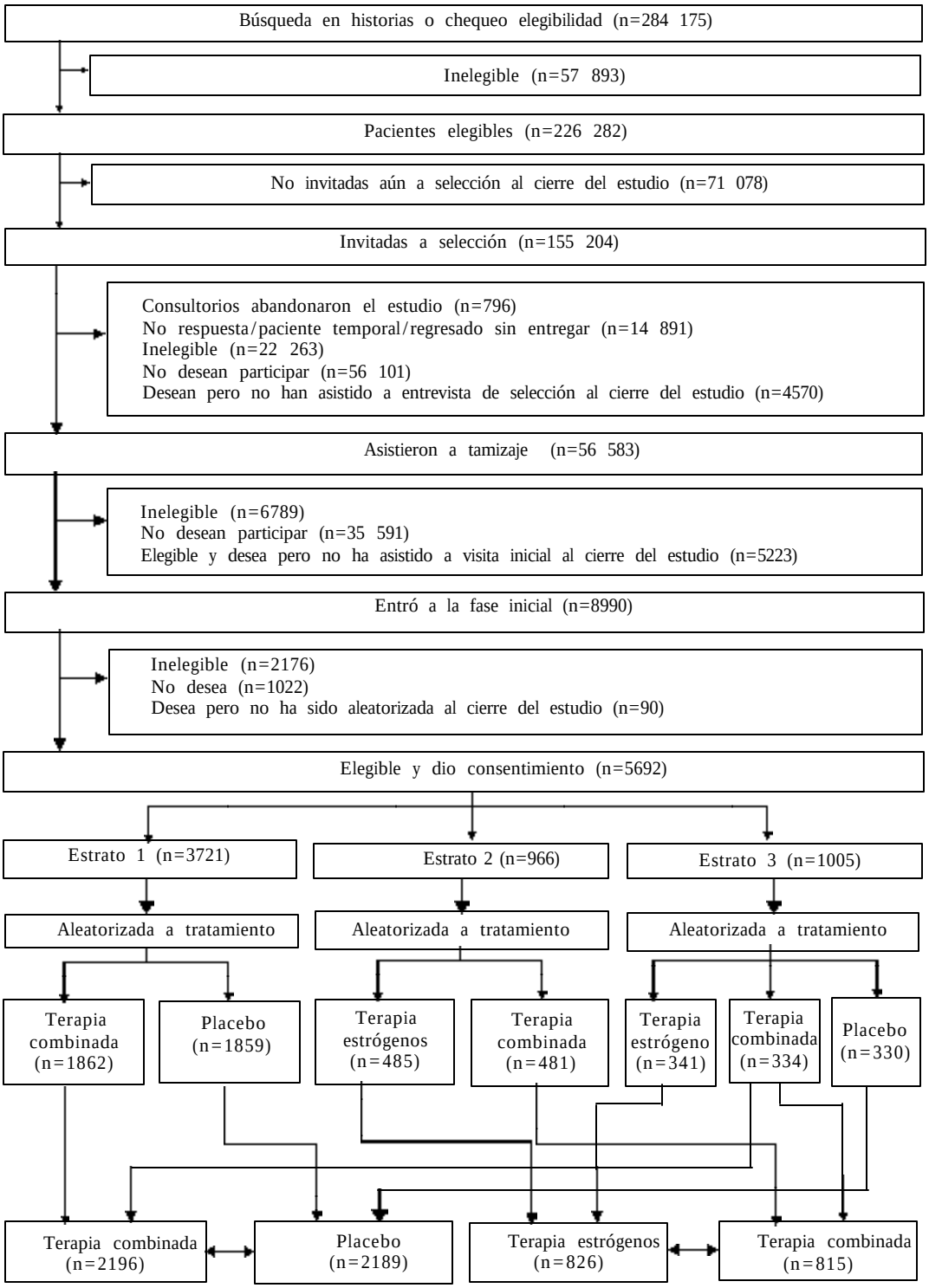


Figura 1. Flujo de pacientes a través del estudio internacional de larga duración de estrógenos luego de la menopausia (WISDOM). El cierre del estudio fue el 22 de octubre de 2002. Terapia combinada = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg orales diarios. Terapia de estrógenos = estrógenos equinos conjugados (0.625 mg orales diarios).

años de edad y mujeres mayores con hemorragia intercurrente inaceptable tomaron 5 mg de acetato de medroxiprogesterona (Premique, Wyeth Ayerst US). A las mujeres con útero que experimentaron manchado inaceptable o sangrado con la terapia combinada que contenía 5 mg de acetato de medroxiprogesterona se les ofreció de manera abierta Premique cíclico (Premarin 0.625 mg orales diarios más acetato de medroxiprogesterona 10 mg diarios por los últimos 14 días de un ciclo de 28 días).

La duración planeada de tratamiento del estudio fue de 10 años (rango 9-12), con el tratamiento siendo coextensivo a todas las participantes. En la medida de lo posible el estudio se condujo de una manera doble enmascarada, aunque el enmascaramiento no se pudo mantener del todo cuando el sangrado genital disparó una ruptura del código para investigar una posible patología.

Recolección de datos

Las mujeres debían ser vistas a las 4, 14, 27, 40 y 52 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente a intervalos de seis meses. Una visita final se llevó a cabo con la mayor brevedad posible luego del cierre del estudio. Al comienzo del tratamiento y en cada visita de seguimiento se recogió información sobre los desenlaces, eventos adversos y otro historial médico para revisar que las pacientes siguieran siendo elegibles. La enfermera de investigación ingresó los datos directamente en la base de datos adaptada de Access que incorporaba chequeos extensivos para plausibilidad, consistencia y datos completos. Los datos fueron enviados a través de un enlace por módem (Reino Unido) o a través del Programa de Transferencia de Archivos del servidor local (Australia y Nueva Zelanda) al centro coordinador dentro de la semana de recolección. Un miembro del grupo del estudio, enmascarado a la asignación del tratamiento, obtenía los datos necesarios del consultorio general, el hospital o el forense para confirmar un evento clínico.

Medida de los principales desenlaces clínicos

Los principales desenlaces fueron la enfermedad cardiovascular mayor (definida como uno o más de los siguientes: angina inestable que requirió hospitalización, infarto fatal o no del miocardio o muerte súbita coronaria), fracturas osteoporóticas (todas las fracturas excepto las de cráneo, cara, columna cervical, dedos de las manos o pies) y cáncer de seno. Desenlaces secundarios fueron mortalidad por cáncer de seno, otros tipos de cáncer, muerte por todas las causas, tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar u oclusión venosa de la retina), enfermedad cerebrovascular y demencia. Calidad de vida y bienestar psicológico fueron medidos y reportados separadamente. Todos los desenlaces fueron revisados de manera enmascarada a la asignación del tratamiento. Todos los desenlaces cardiovasculares y de cáncer y 10% de las fracturas fueron revisados por asesores independientes.

Las participantes fueron interrogadas respecto a síntomas y efectos adversos en cada visita. La severidad de cada evento adverso fue evaluada de acuerdo a criterios definidos en el protocolo. El reporte de ciertas complicaciones de la terapia de reemplazo hormonal –tales como enfermedad biliar, pérdida súbita de la visión o diplopía– exigía que la enfermera suspendiera el tratamiento temporalmente.

Tamaño de la muestra

WISDOM fue diseñado para detectar el 25% de reducción en el número de casos de enfermedad coronaria (excluyendo angina inestable) y accidente cerebrovascular a lo largo de 10 años comparando la terapia combinada de estrógenos y progestágeno con placebo en mujeres de 50 a 64 años a la aleatorización. Un tamaño total de la muestra de 18.000, asumiendo que 13.000 recibían terapia combinada o placebo en los estratos 1 y 3 aportaba un poder de 80% con un nivel de 5% de significancia.

El desenlace primario fue cambiado luego para excluir el accidente cerebrovascular e incluir la angina inestable y el rango de edad a la aleatorización se extendió hasta 69 años. Otras presunciones fueron modificadas. En particular las tasas de eventos cardiovasculares se redujeron ya que estas estaban cayendo más rápido de lo esperado en poblaciones de los países involucrados y los estimados de las tasas de

abandono se revisaron. El máximo reclutamiento esperado de 22.300 (16.000 para terapia combinada versus placebo) aportaba 80% de poder en el nivel de 5% de significancia para detectar 29% de reducción de una probabilidad esperada de un evento del desenlace primario en el grupo placebo durante el período del estudio de 39 por 1.000 mujeres aleatorizadas. Este tamaño de la muestra también tenía poder para detectar una reducción de 20% en la probabilidad esperada de 95 por 1.000 mujeres en todas las fracturas osteoporóticas y un incremento del 40% en la probabilidad esperada de 36 por 1.000 mujeres de cáncer de seno.

El abandono predicho del tratamiento aleatorizado fue 36% (10% en el primer año de tratamiento, 7% durante el segundo año, 4% en el tercero, 3% en el cuarto y 2% en los años 5 a 10) y la atenuación asociada de las diferencias observadas entre los grupos aleatorizadas se tuvo en cuenta en los cálculos de poder. Con base en los estudios de factibilidad y el uso actual de terapia de reemplazo hormonal, se asumió que el 20% de las mujeres sería de 65 a 69 años con el 80% distribuido equitativamente a lo largo de los tres rangos de cinco años de edad, 50-54, 55-59 y 60-64. Detalles completos de las presunciones hechas para las tasas de eventos están reportados en otro lado[17].

Métodos estadísticos

El tiempo de seguimiento para cada participante fue calculado para cada desenlace de manera separada desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del desenlace, muerte, pérdida de seguimiento o cierre del estudio, cualquiera que fuese el que ocurriera primero. Los desenlaces de interés fueron enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, tromboembolismo venoso, fracturas, cáncer y muerte. Se adoptó el principio de intención de tratar al evaluar los efectos del tratamiento con un valor de $p<0.05$ usado para definir significancia estadística. Las participantes se clasificaron de acuerdo al grupo de aleatorización y se compararon la terapia combinada de estrógenos conjugados más progestágeno con placebo (reuniendo los estratos 1 y 3) y la terapia combinada con estrógenos solos (combinando estratos 2 y 3). Las mujeres del estrato 3 que fueron aleatorizadas a la terapia combinada fueron por ende incluidas en ambas comparaciones.

Teniendo en cuenta la naturaleza prospectiva de los datos, se calcularon las tasas de eventos (por 1.000 mujeres) como el número de eventos dividido por el número relevante de personas-tiempo acumulado; eso es, asumiendo un modelo de regresión de Poisson (riesgos constantes). Se calcularon las razones de riesgo bajo un modelo más flexible de riesgos proporcionales de Cox luego de chequear gráficamente sus presunciones[18]. Los resultados se reportan respectivamente como tasas y razones de riesgo para el efecto de la terapia combinada versus, ya sea placebo o terapia de estrógenos (con intervalos de confianza de 95%), con pruebas de probabilidad de asociación para significancia[18]. Ningún ajuste se hizo a priori para pruebas múltiples.

Resultados

Reclutamiento

Un total de 284.175 mujeres de 50 a 69 años de edad fueron registradas en las consultas participantes (224.075 del Reino Unido, 36.210 de Australia y 23.890 de Nueva Zelanda), de las cuales 226.282 eran potencialmente elegibles para el estudio (Figura 1). Cuando el estudio se cerró el 22 de octubre de 2002, 155.204 mujeres (68% de aquellas potencialmente elegibles) habían sido invitadas para el tamizaje, 565.583 habían asistido y 4.570 habían aceptado asistir pero aún no habían sido interrogadas. De aquellas evaluadas y elegibles, 14.203 (29%) aceptaron ingresar a la fase inicial de las cuales 8.980 habían ingresado el momento del cierre. Al final de la fase inicial, 5.692 participantes seguían siendo elegibles, firmaron el consentimiento, fueron aleatorizadas e iniciaron el tratamiento del estudio (26% de la meta de 22.300; 5.250 del Reino Unido, 319 de Australia y 123 de Nueva Zelanda).

Datos de base

La edad promedio de las participantes fue de 62.8 años (DS 4.8), reflejando la estrategia de reclutar inicialmente las mujeres mayores. Las mujeres con antecedente de histerectomía fueron, en promedio, ligeramente más jóvenes y

era más probable que alguna vez hubieran usado terapia de reemplazo hormonal y lo hubieran hecho por más tiempo que aquellas mujeres con útero. En cuanto a las mujeres que no deseaban aceptar la aleatorización a placebo (estrato 2), era más probable que hubieran usado terapia de reemplazo hormonal y que la estuviesen usando al momento del tamizaje (82%). Otras características fueron similares para los tres estratos. Las características de los grupos de tratamiento para ambos grupos de comparación de terapia combinada versus placebo y terapia de solo estrógenos versus terapia combinada también fueron similares (Tabla 1).

En la principal comparación de tratamiento (terapia combinada vs. placebo) el 8% en cada grupo usaba terapia hormonal de reemplazo en el momento de la selección y 46-47% de aquellas tamizadas habían sido usuarias de terapia de reemplazo hormonal por una mediana de 3.8 – 4 años. Datos de las entrevistas de selección indican que, con respecto a los principales factores de riesgo para los desenlaces primarios, las participantes de WISDOM eran similares a mujeres evaluadas en los centros participantes (Tabla 2), aunque las mujeres tamizadas tenían más uso actual de terapia de reemplazo hormonal (31%) que las mujeres aleatorizadas (21%). El promedio de años desde la menopausia (última menstruación) en todas las mujeres con útero fue de 13.8 (DS 6.7). El promedio de años desde la última menstruación o histerectomía con o sin salpingooforectomía bilateral en todas las mujeres sin útero (estratos 2 y 3) fue de 18.5 (DS 7.5). En la principal comparación de la terapia combinada frente al placebo, que incluía mujeres con y sin útero de los estratos 1 y 3, el promedio de años desde la última menstruación fue de 14.8 y 14.7, respectivamente.

Seguimiento

Con el cierre temprano del estudio el seguimiento mediano fue de 11.9 meses (rango intercuartiles 7.3-19.6), con un tiempo total de seguimiento de 6.498 mujeres por año. En las mujeres aleatorizadas a terapia combinada o placebo, la mediana de seguimiento fue 12.8 (7.5-20.4) meses, con un total de 5.214 personas año; para las mujeres aleatorizadas a terapia combinada o terapia con estrógenos las figuras fueron 10.3 (6.4-16.8) meses y 1.688 años, respectivamente. Cinco participantes se perdieron del seguimiento.

Para julio 15 de 2002, cuando los resultados del estudio de iniciativa de salud de las mujeres se diseminaron, 725 mujeres (12.7%) habían abandonado el tratamiento aleatorizado; la mayoría eran del estrato 1 (369 tomando terapia combinada, 162 recibiendo placebo) o del estrato 3 (46 tomando terapia combinada, 50 recibiendo terapia con estrógenos y 38 tomando placebo). La Tabla 3 da las razones para el abandono. Además había 368 mujeres con interrupción temporal del tratamiento del estudio al momento del reporte de la iniciativa de salud de las mujeres; de ellas tan solo 23 reiniciaron el tratamiento aleatorizado antes del cierre del estudio.

Durante el seguimiento de las mujeres aleatorizadas a terapia combinada o placebo, el tratamiento del estudio fue entregado el 73% del tiempo en riesgo a mujeres asignadas al tratamiento activo (27% del tiempo en riesgo fue luego del abandono o durante interrupción temporal del tratamiento) y por 86% del tiempo en riesgo en mujeres asignadas a placebo. Proporciones correspondientes en mujeres aleatorizadas entre terapia combinada y terapia de solo estrógenos fueron 83% y 84% respectivamente.

El código del tratamiento fue desenmascarado tan solo en dos de las 1.971 mujeres con antecedente de histerectomía pero en aquellas mujeres con útero la proporción fue alta, especialmente como resultado de sangrado vaginal en aquellas aleatorizadas a terapia combinada, donde 712/1862 (38%) fueron desenmascaradas comparadas con 66/1859 (4%) de aquellas asignadas a placebo (razón de riesgo 13.4, intervalo de confianza 95% 10.4-17.3, $p<0.001$).

Desenlaces clínicos

El número total de eventos para todos los desenlaces del estudio fue bajo dado que el ensayo fue terminado prematuramente. No hay datos sobre demencia ya que la primera evaluación de seguimiento estaba proyectada para dos años después de la aleatorización.

Tabla 1. Características de las participantes del WISDOM a la aleatorización por grupo de tratamiento. Los valores son números (porcentajes) a menos que se indique otra cosa.

	Terapia combinada vs. placebo*		**Terapia combinada vs. Estrógenos†**	
	Terapia combinada (n=2196)	**Placebo (n=2189)**	**Terapia combinada (n=815)**	**Terapia estrógenos (n=826)**
Características de las participantes				
Variables sociodemográficas				
Edad promedio (DS) a la aleatorización (años)	63.3 (4.7)	63.3 (4.6)	61.7 (5.1)	61.9 (5.1)
Edad a la aleatorización				
50-54 años	145 (7)	131 (6)	93 (11)	96 (12)
55-59 años	395 (18)	419 (19)	219 (27)	205 (25)
60-64 años	716 (33)	732 (33)	262 (32)	268 (32)
≥ 65 años	938 (43)	906 (41)	241 (30)	257 (31)
Promedio (DS) de años desde la menopausia	14.8 (7.2)	14.7 (7.1)	18.2 (7.4)	17.9 (7.5)
Raza no blanca	23/2174 (1)	30/2163 (1)	16/802 (2)	16/815 (2)
Abandono educación completa antes de 16 años	1607 (73)	1564 (71)	611 (75)	615 (75)
Utilización de TRH antes de la selección	167 (8)	184 (8)	430 (53)	429 (52)
Mediana (rango intercuartiles) duración uso (años)	8 (5.3-11)	10 (4.6-10.2)	10 (6.6-12)	10 (6.5-12.7)
Alguna vez utilizaron TRH a la selección	1041 (47)	1005 (46)	646 (7))	648 (79)
Mediana (rango intercuartiles) duración uso (años)	3.8 (0.8-8)	4 (0.9-8)	8 (4-11.4)	8 (4.1-1.3)
Factores de riesgo cardiovascular				
Promedio (DS) índice de masa corporal	27. 9 (4.9)	28.0 (5.2)	28.0 (4.7)	27.9 (5.0)
Índice de masa corporal:				
< 25	629 (29)	659 (30)	231 (28)	250 (30)
25-29	934 (43)	848 (39)	356 (44)	330 (40)
≥ 30	623 (28)	675 (31)	226 (28)	243 (30)
Promedio (DS) presión arterial sistólica (mmHg)	136 (21)	137 (22)	137 (21)	135 (20)
Promedio (DS) presión arterial diastólica (mmHg)	73 (10)	73 (10)	74 (10)	73 (10)
Fumadora actual	256 (12)	309 (14)	89 (11)	118 (14)
Fumadora previa ‡	664 (30)	633 (29)	256 (31)	238 (29)
Mediana (rango intercuartiles) tiempo desde abandono	18 (9-29)	18 (9-28)	18 (8-26)	20 (9-30)
Angina previa	127 (6)	104 (5)	51 (6)	41 (5)
Infarto del miocardio previo	40 (2)	26 (1)	17 (2)	10 (1)
ACV previo	30 (1)	38 (2)	16 (2)	12 (1)
Historia de diabetes	70 (3)	93 (4)	28 (3)	30 (4)
Factores de riesgo para cáncer de seno				
Familiar en primer grado con cáncer de seno	149/1954 (8)	183/1956 (9)	67/723 (9)	59/740 (8)
Actualmente no tomador	354 (16)	332 (15)	120 (15)	132 (16)
Factores de riesgo para fractura osteoporótica				
Factura previa en mayor de 50 años	390 (18)	397 (18)	110 (13)	118 (14)
Osteoporosis materna	179/2161 (8)	166/2138 (8)	77/793 (10)	87/812 (11)
Calidad de vida global				
Promedio (DS) escala visual análoga (de 0-100)	78.5 (14)	77.7 (14)	77.6 (15)	77.0 (15)

Todas las variables son afectadas por valores faltantes. TRH = terapia de reemplazo hormonal.

* Terapia combinada = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg orales diarios.

† Terapia estrogénica = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg orales diarios.

‡ Número de fumadores pasados que han registrado un tiempo desde que abandonaron el cigarrillo.

Tabla 2. Características de todas las mujeres seleccionadas para el WISDOM y aquellas que fueron aleatoriazadas (valores son números [porcentajes] a menos que se indique lo contrario).

	Aleatorizadas (n=5692)	Tamizadas (n=56468)
Características		
Variables sociodemográficas		
Edad promedio (DS) a la aleatorización (años)	62.9 (4.8)	61.4 (4.9)
Edad a la aleatorización		
50-54 años	437 (8)	8390 (15)
55-59 años	1177 (21)	14768 (26)
60-64 años	1876 (33)	19087 (34)
≥ 65 años	2199 (39)	14233 (25)
Promedio (DS) de años desde la menopausia		
Raza no blanca	80/5623	1174/540008 (2)
Utilización de TRH a la selección	1175 (21)	17578 (31)
Mediana (rango intercuartiles) duración uso (años)	9 (6-12)	9 (5.2-12)
Alguna vez utilizaron TRH a la selección	3144 (55)	32309 (57)
Mediana (rango intercuartiles) duración uso (años)	5.3 (1.5-10)	6.2 (2-10)
Factores de riesgo cardiovascular		
Promedio (DS) índice de masa corporal	28.0 (5.0)	27.4 (5.0)
Índice de masa corporal:		
Promedio (DS) presión arterial sistólica (mmHg)	136.2 (21)	142 (23)
Promedio (DS) presión arterial diastólica (mmHg)	73.1 (10)	76 (11)
Fumadora actual	738 (13)	6794 (12)
Fumadora previa	1782 (31)	15095 (27)
Angina inestable previa	297 (5)	2919 (5)
Infarto del miocardio previo	84 (1)	887 (2)
ACV previo	90 (2)	1261 (2)
Historia de diabetes	210 (4)	1932 (3)
Factores de riesgo para cáncer de seno		
Familiar en primer grado con cáncer de seno	434/5080 (9)	4755/50372 (9)
Actualmente no tomador	882 (16)	10321 (18)
Factores de riesgo para fractura osteoporótica		
Factura previa en mayor de 50 años	959 (17)	7405 (13)
Calidad de vida global		
Promedio (DS) escala visual análoga (de 0-100)	77.9 (14)	76.0 (16)

Todas las variables son afectadas por valores faltantes.
* Datos de 115 mujeres de Nueva Zelanda seleccionadas se perdieron durante la transmisión electrónica.

Terapia combinada estrógenos y progestágeno versus placebo

Comparadas con aquellas que recibieron placebo, las mujeres que tomaron terapia combinada tuvieron tasas significativamente mayores de eventos cardiovasculares (26.9 vs. 0 por 10.000 mujeres año, p=0.016) y tromboembolismo venoso (85.1 vs 11.5 por 10.000 mujeres año, razón de riesgo 7.36 (2.20-24.60), p<0.001) y una reducción no significativa en la tasa de fracturas osteoporóticas (155.3 vs. 226.2 por 10.000 mujeres año, razón de riesgo 0.69 [0.46-1.03], p=0.07) (Tabla 4). Las tasas para enfermedad cerebrovascular, cáncer de seno y otros tipos de cáncer no fueron significativamente diferentes en los dos grupos.

Eventos cardiovasculares

Los once eventos cardiovasculares registrados se presentaron en mujeres aleatorizadas a terapia de reemplazo hormonal (nueve a terapia combinada y dos a terapia estrogénica). Todas,

Tabla 3. Razones para abandono del WISDOM antes de 15 de julio de 2002
(Los valores son números [porcentajes]).

	Terapia combinada vs. placebo*		Terapia combinada vs. Estrógenos†	
	Terapia combinada (n=430)	Placebo (n=203)	Terapia combinada (n=88)	Terapia estrógenos (n=78)
Razones ‡				
Sangrado vaginal	122 (28)	2 (1)	0	0
Otros síntomas relacionados con TRH	94 (22)	18 (9)	23 (27)	14 (18)
Temor a riesgos de TRH	33 (8)	17 (8)	8 (9)	10 (13)
Sociales (tal como traslado)	22 (5)	24 (12)	6 (7)	10 (13)
No desea continuar en el estudio	16 (4)	33 (16)	5 (6)	1 (1)
Desenlace excluido del protocolo	22 (5)	5 (2)	6 (7)	2 (3)
Otra exclusión del protocolo	3 (1)	3 (1)	0	1 (1)
Desenlace cardiaco	5 (1)	1 (0.5)	1 (1)	1 (1)
Desenlace cerebrovascular	2 (0,5)	6 (3)	1 (1)	1 (1)
Síntomas menopáusicos	2 (0,5)	10 (5)	1 (1)	1 (1)
Prescripción de TRH fuera del estudio	1 (0)	3 (1)	3 (3)	3 (4)
Otros diagnósticos o síntomas	103 (24)	66 (33)	28 (33)	30 (38)
Desconocido	5 (1)	15 (7)	4 (5)	2 (3)

TRH = terapia de reemplazo hormonal.
* Terapia combinada = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg orales diarios.
† Terapia estrogénica = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg orales diarios.
‡ Más de una razón puede ser dada.

excepto dos de estas mujeres, eran mayores de 64 años al ingreso al estudio y tenían uno o más factores de riesgo cardiovascular (tres tenían historia de infarto del miocardio o angina, dos tenían diabetes, cuatro fumaban y ocho tenían índice de masa corporal =25).

Eventos cerebrovasculares

No hubo diferencia significativa en los eventos cerebrovasculares con una tasa de 73.4 (intervalo de confianza 95% 46.8-115.0) por 10.000 mujeres al año en el grupo placebo y 53.8 (31.9-90.9) en el grupo de terapia combinada (razón de riesgo 0.73 [0.37-1.46], p=0.38). Cuando los ataques isquémicos transitorios fueron excluidos, las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron incluso menores, con una razón de riesgo de 0.91 (0.39-2.14) para la terapia combinada frente a placebo y 1.01 (0.21-5.02) para terapia combinada frente a terapia estrogénica.

Estrógenos y progestágeno versus estrógeno solo

Los números de participantes y de eventos en esta comparación son mucho menores que para la comparación entre la combinación de estrógenos y progestágenos frente a placebo (Tabla 4). Hay una tendencia en el grupo de terapia combinada al incremento en los eventos cardiovasculares (47.8 vs. 23.6 por 10.000 mujeres año, razón de riesgo 2.03 [0.37-11,09], p=0.40) y en tromboembolismo venoso (84.3 vs. 35.3 por 10.000 mujeres año, razón de riesgo 2.39 [0.62-9.24], p=0.19).

Eventos adversos

Hubo 15 muertes durante el estudio, con un incremento no significativo en la tasa en el grupo de terapia combinada comparado con el placebo (30.7 vs. 19,2 por 10.000 mujeres año, razón de riesgo 1.60 [0.52 – 4.89]). Eventos adversos serios por categoría diagnóstica y gru-

Tabla 4. Desenlaces clínicos primarios y secundarios en el WISDOM por tiempo de seguimiento y tratamiento aleatorizado*

		Terapia combinada vs. placebo*		Terapia combinada vs. Estrógenos†	
	Todas (n=5692)	**Terapia combinada (n=2196)**	**Placebo (n=2189)**	**Terapia combinada (n=815)**	**Terapia estrógenos (n=826)**
Desenlaces					
Enfermedad cardiovascular					
Angina inestable	6	3	0	3	1
Infarto del miocardio no fatal	6	4	0	1	2
Infarto del miocardio fatal	0	0	0	0	0
Muerte coronaria súbita	1	0	0	0	1
Cualquiera de las anteriores	11	7	0	4	2
Tasa (IC 95%) †	17.0 (9.4-30.6)	26.9 (12.8-56.4)	0	47.8 (18.0-127.5)	23.6 (5.9-94.4)
Razón de riesgo (IC 95%); valor p		NA: 0.016		2.03 (0.37-11.09); 0.40	
Enfermedad cerebrovascular					
No fatal	36	13	19	4	4
Fatal	1	1	0	0	0
Fatal o no fatal	37	14	19	4	4
Tasa (IC 95%) †	57.2 (41.4-78.9)	53.8 (31.9-90.9)	73.4 (46.8-115.0)	47.9 (18.0-127.6)	47.1 (17.7-125.6)
Razón de riesgo (IC 95%); valor p		0.73 (0.37-1.46); 0.38		1.01 (0.25-4.04); 0.99	
Tromboembolismo venoso					
Trombosis venosa profunda	18	13	1	5	3
Embolismo pulmonar	14	10	2	2	1
Tromboembolismo fatal	3	2	0	0	1
Cualquiera de las anteriores	30	22	3	7	3
Tasa (IC 95%) †	46.4 (32.4-66.3)	85.1 (56.0-129.2)	11.5 (3.7-35.7)	84.3 (40.2-176.9)	35.3 (11.4-109.5)
Razón de riesgo (IC 95%); valor p		7.36 (2.20-24.60); <0.001		2.39 (0.62 -9.24); 0.19	
Fracturas osteoporóticas					
Cadera	5	256 (12)	309 (14)	89 (11)	118 (14)
Otras	108	664 (30)	633 (29)	256 (31)	238 (29)
Cualquiera	113	18 (9-29)	18 (9-28)	18 (8-26)	20 (9-30)
Tasa (IC 95%) †	176.1 (146.5-211.8)	155.3 (114.0-211.8)	226.2 (174.9-292.6)	144.4 (82.1-254.4)	94.4 (47.2-188.8)
Razón de riesgo (IC 95%); valor p		0.69 (0.46-1.03); 0.07		1.52 (0.62-3.72); 0.35	
Cáncer					
Seno	16	5	7	3	2
Colorrectal	6	2	2	1	2
Otro	37	15	16	4	3
Cualquiera	59	22	25	8	7
Tasa (IC 95%) †	91.3 (70.7=117.8)	84.8 (55.8-128.7)	96.5 (65.2-142.8)	96.0 (48.0-192)	82.8 (39.5-173.6)
Razón de riesgo (IC 95%); valor p		0.88 (0.49-1.56); 0.65		1,16 (0.42-3.20); 0.78	
Muerte					
Cáncer de seno	0	0	0	0	0
Cáncer colorrectal	1	1	0	1	0
Otro cáncer	5	2	3	0	0
Cardiovascular	1	0	0	0	1
Cerebrovascular	1	1	0	0	0
Tromboembolismo venoso	3	2	0	0	1
Otras causas	4	2	2	0	0
Todas las muertes	15	8	5	1	2
Tasa (IC 95%) †	23.1 (13.9-38.2)	30.7 (15.3-61.3)	19.2 (8.0-46.1)	11.9 (1.7-84.7)	23.5 (5.9-94.0)
Razón de riesgo (IC 95%); valor p		1.60 (0.52-4.89); 0.40		0.51 (0.05-5.58); 0.57	
Cualquier evento	242	99	104	35	23
Tasa (IC 95%) †	382.7 (337.4-434.0)	390.9 (321.0-476.1)	410.9 (339.0-497.9)	429.9 (308.6-598.7)	274.6 (182.5-413.2)
Razón de riesgo (IC 95%); valor p		0.95 (0.72-1.25); 0.72		1.56 (0.92-2.64); 0.09	

* Algunos eventos aparecen en ambas comparaciones
† Tasa es por 10.000 mujeres año

po de tratamiento están listados en la Tabla 5. No hubo exceso de tales eventos en ninguna de las comparaciones aleatorizadas.

Discusión

Los datos del WISDOM sugieren que las mujeres que empiezan o reinician terapia combinada de estrógenos y progestágeno, en promedio 14 años luego de la menopausia, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y tromboembolismo venoso, por lo menos durante los primeros años de tratamiento. Se encontró una tendencia hacia la reducción del riesgo de una fractura osteoporótica y ninguna diferencia en el riesgo de enfermedad cerebrovascular o cáncer. El pequeño número de eventos y el corto tiempo de seguimiento inevitablemente se traducen en que algunos resultados no pueden ser interpretados con confianza. Sin embargo se puede comentar sobre los resultados de aparición temprana de enfermedad cardiovascular y enfermedad tromboembólica. En una comparación directa con la terapia combinada de estrógenos y progestágeno, la terapia de solo estrógenos puede tener efectos similares, pero menores, a corto plazo. Estos resultados son consistentes con los hallazgos del brazo de terapia combinada de estrógenos y progestágeno del estudio de iniciativa de salud de las mujeres y con los estudios de prevención secundaria y soportan la conclusión de que la terapia combinada de estrógenos y progestágeno no debe utilizarse para prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas mayores[4,7-9].

Valor del estudio

A pesar del hecho que el WISDOM no corrió hasta completarse, este ensayo hace una contribución importante a la masa de conocimiento sobre terapia de reemplazo hormonal iniciada en mujeres posmenopáusicas mayores con edad promedio de 63 años. La población del WISDOM

Tabla 5. Números de eventos adversos serios entre las participantes del WISDOM por grupo de tratamiento.

	Terapia combinada vs. Placebo*		**Terapia combinada vs. Estrógenos****	
	Terapia combinada (n=2196)	**Placebo (n=2189)**	**Terapia combinada (n=815)**	**Terapia estrógenos (n=826)**
Eventos adversos serios				
Alteración visual	19	33	12	5
Enfermedad vesícula biliar	13	13	10	10
Genitourinaria	9	7	3	1
Cardiaca y vascular	9	7	1	3
Musculoesquelética y reumática	7	18	7	3
Gastrointestinal	5	10	4	3
Otras oftálmicas y neuropsiquiátricas	5	3	1	0
Otros trastornos hepatobiliares	2	3	1	2
Respiratorios y oído, nariz y garganta	2	6	0	6
Hematológico y endocrino	2	4	1	0
Dermatológico	1	3	0	1
Síntomas misceláneos y otros	0	2	1	4
Todos los eventos adversos	74	109	41	38

* Terapia combinada = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg orales diarios.
† Terapia estrogénica = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg orales diarios.

fue reclutada de mujeres de los registros de la práctica general en países donde el cuidado de la salud es gratis o con costos bajos. Las mujeres aleatorizadas tenían un perfil similar de salud con respecto a los factores de interés del estudio, así como aquellas en el mismo rango de edad que fueron seleccionadas inicialmente. Exceptuando la historia de cáncer de seno, una historia familiar de tromboembolismo venoso y otros factores de exclusión que las hubiera hecho menos aptas a recibir terapia de reemplazo hormonal, las participantes del WISDOM eran similares a la población registrada y a la población del Reino Unido del mismo rango de edad[19]. Una fortaleza del estudio es que las participantes posiblemente son representativas de la población general de esta edad y sus resultados aplicables a este grupo de mayor edad. Comparando la población en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres, muchas de ellas en el WISDOM, de manera similar, estaban en sobrepeso o eran obesas y tenían factores de riesgo cardiovascular similares[7,12]. La edad promedio al ingreso también fue semejante. Sin embargo, el uso previo de terapia de reemplazo hormonal fue mayor en el WISDOM que en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres (45% comparado con 26% en mujeres con útero).

Comparación de los resultados

Para la terapia combinada de estrógenos y progestágeno, los resultados del WISDOM son similares a los hallazgos de los primeros años del estudio de iniciativa de salud de las mujeres.

Tromboembolismo venoso. La tasa de eventos en mujeres que recibían terapia combinada de estrógenos y progestágeno en el WISDOM fue superior a aquella reportada en los años iniciales del estudio de iniciativa de salud de las mujeres, a pesar de haber excluido en el WISDOM aquellas con eventos previos. La razón para esto no es clara, pero en vista del pequeño número de eventos, puede ser un hallazgo al azar. El aumento en la tasa de tromboembolismo venoso con la terapia combinada fue mayor durante el primer año en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres[7]. Es posible que aquellas personas con una predisposición genética a la trombosis tengan una vulnerabilidad temprana a la terapia de reemplazo hormonal[20].

Enfermedad cardiovascular. Aunque el número de eventos cardiovasculares observados fue pequeño, todos ocurrieron en los grupos de terapia de reemplazo hormonal, con una tasa de 27 por 10.000 mujeres año en el brazo de terapia combinada del WISDOM. Esta tasa fue más pequeña que la de 51 por 10.000 mujeres al año, observada en el primer año en el brazo de terapia combinada del estudio de iniciativa de salud de las mujeres (WHI). El incremento temprano en el riesgo de eventos cardiovasculares en ambos estudios es compatible con la hipótesis de que la administración de terapia de reemplazo hormonal, particularmente la combinación de estrógenos y progestágeno, a mujeres varios años después de la menopausia, quienes probablemente tengan arteriosclerosis establecida, puede causar disrupción de la superficie de la placa con la consecuente adherencia de plaquetas, coagulación y posterior estrechamiento arterial[21]. La mayoría de eventos en el WISDOM ocurrieron en mujeres mayores de 64 años, muchas de las cuales tenían factores de riesgo cardiovascular.

Fracturas. La tendencia no significativa hacia el riesgo reducido de fracturas después del periodo de seguimiento promedio de tan solo un año es acorde con la reducción significativa de fracturas vista en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres[7,12]. Ni el WISDOM ni el estudio de iniciativa de salud de las mujeres requirieron un aumento en el riesgo de fractura dentro de los criterios de inclusión, por lo cual los resultados sugieren un efecto preventivo potente en una población no seleccionada. Así como en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres, no se encontró una diferencia aparente entre la terapia combinada y la de solo estrógenos en su efecto sobre prevención de fracturas.

Cáncer. No se encontró ningún efecto sobre las tasas de cáncer, incluyendo el de seno, pero esto debe ser interpretado con cautela ya que el máximo seguimiento fue por tres años (mediana un año). Un descenso en el riesgo anual de cáncer de seno de 7 por 10.000 casos comparado con placebo luego de casi siete años de terapia con estrógenos fue reportado en el estu-

dio de iniciativa de salud de las mujeres, que se aproximó a la significancia estadística, pero la terapia combinada se asoció con un incremento significativo en el riesgo anual de 8 por 10.0000 casos luego de cinco años[7,12,22]. WISDOM fue incapaz de dar luces sobre la relación entre el progestágeno y el cáncer de seno, aunque los datos de todos los desenlaces sugirieron mayor seguridad de la terapia con solo estrógenos, similar a los resultados del estudio de iniciativa de salud de las mujeres.

Muerte. El aparente, pero no significativo, aumento en la mortalidad en usuarias de la terapia combinada frente al placebo no es acorde con un meta-análisis reciente de todos los estudios aleatorios y controlados de terapia de reemplazo hormonal (incluyendo la iniciativa de salud de las mujeres), que no mostró una mortalidad aumentada sobre una reducción global y significativa de la mortalidad de usuarias de hormonas en aquellas menores de 60 años (razón de disparidad 0.67 [intervalo de confianza 95% 0.49-0.92])[23]. El corto tiempo de seguimiento y el pequeño número de muertes registrado en el WISDOM no permiten conclusiones robustas.

Limitaciones del estudio

El período de seguimiento en el WISDOM fue corto debido al cierre prematuro y el poder del estudio se vio reducido de manera importante por el reclutamiento acortado, que también condujo a relativamente pocas mujeres en los grupos de menor edad. No se pueden sacar conclusiones sobre los desenlaces en relación con estos grupos de edad.

Implicación de los resultados

En el WISDOM tan solo se estudiaron dos regímenes de terapia de reemplazo hormonal que contenían estrógenos equinos conjugados y cuando eran combinados, contenían acetato de medroxiprogesterona. La profesión médica y los medios deben interpretar y diseminar los resultados del WISDOM con cautela y responsabilidad. En el 2002 las respuestas desconsideradas, y en ocasiones exageradas, al primer reporte de uno de los brazos del estudio de iniciativa de salud de las mujeres produjeron alarma y ansiedad alrededor del mundo, con muchas mujeres suspendiendo abruptamente la terapia de reemplazo hormonal sin consultar a su médico y en algunos casos con consecuencias adversas[24,25].

Los resultados del WISDOM, así como los del estudio de iniciativa de salud de las mujeres, ayudan a probar la hipótesis de que iniciar terapia de reemplazo hormonal a largo plazo en mujeres mayores, frecuentemente asintomáticas y en sus sesentas, puede reducir morbilidades mayores, en particular la enfermedad cardiovascular. Con excepción de las fracturas, esto no parece ser probable. Sin embargo, usualmente dichas mujeres rara vez inician terapia de reemplazo hormonal a esa edad. La mayoría de mujeres que inician terapia de reemplazo hormonal lo hacen cerca a la menopausia, con el ánimo de reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida. Los estudios clínicos y animales sugieren que los efectos de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, y probablemente el cerebro, pueden ser muy diferentes y probablemente benéficos cuando estos se usan cerca o en el momento de la menopausia[26-28]. En particular un meta-análisis reciente de 23 estudios aleatorios y controlados sobre terapia de reemplazo hormonal mostró que reducía de manera significativa la enfermedad coronaria en mujeres que iniciaban la terapia jóvenes, menores de 60 años o dentro de los primeros 10 años desde la menopausia[29]. La terminación temprana del WISDOM antes de poder reclutar un gran número de mujeres recientemente menopáusicas significa que la "hipótesis de una ventana crítica" no pudo ser examinada para ver si el estrógeno tiene efectos cardioprotectores y neuroprotectores[20,30]. La ecuación riesgo/beneficio para una mujer posmenopáusica más joven puede ser diferente de aquella vista en las mujeres predominantemente mayores del WISDOM y el estudio de iniciativa de salud de las mujeres.

La publicidad que rodeó el primer reporte del primer brazo del estudio de iniciativa de salud de las mujeres impuso gran presión sobre los patrocinadores del WISDOM para frenar el estudio[15,31]. Detalles sobre los resultados más favorables del brazo de solo estrógenos y los reanálisis del estudio de iniciativa de salud de las mujeres por edad y años de la menopausia,

que sugerían resultados diferentes cuando la terapia de reemplazo hormonal se inicia en la menopausia temprana, estuvieron disponibles solo varios años después del cierre del WISDOM[32]. Un estudio a largo plazo, aleatorio, controlado con placebo sobre la terapia de reemplazo hormonal desde la menopausia aún es necesario pero presenta grandes problemas en términos de patrocinio, cumplimiento y continuidad, especialmente en mujeres sintomáticas.

Conclusiones

Las mujeres en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres y el WISDOM no han respondido la pregunta respecto a los beneficios y riesgos de la terapia de reemplazo hormonal en la gran mayoría de quienes la empiezan alrededor de la menopausia para el control de síntomas. Sin embargo, han mostrado que no existe un beneficio de prevención global de enfermedades y sí un riesgo potencial, en mujeres con pocos o sin síntomas de deficiencia estrogénica que inician terapia de reemplazo hormonal varios años después de la menopausia. Si existe una ventana de beneficio terapéutico, su límite superior no ha sido establecido y es probable que varíe con la salud arterial y factores de riesgo asociados como obesidad y el síndrome metabólico[33].

Tanto las mujeres del estudio de iniciativa de salud de las mujeres como las del WISDOM estaban buscando específicamente prevención de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas mayores que no tenían síntomas menopáusicos incapacitantes. Un aumento en la calidad de vida asociado con la reducción en los síntomas de la menopausia es la motivación usual para tomar terapia de reemplazo hormonal. Datos sobre calidad de vida del WISDOM se publicarán separadamente y esos resultados deben considerarse a la par de los principales desenlaces de morbilidad y mortalidad descritos en esta publicación. Aquellos que ayudan a las mujeres a tomar decisiones sobre el tratamiento deben considerar tanto los resultados como las limitaciones del estudio de iniciativa de salud de las mujeres y el WISDOM, particularmente aquello que puede verse influenciado por el tiempo de inicio de la terapia de reemplazo hormonal.

Referencias

1. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD002978.
2. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001500.
3. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001405.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
5. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-967.
6. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RL. A clinical trial of estrogen—replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
7. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
8. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-JonesH, SlackM, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056-1062.
9. ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of re-infarction in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 2001-2008.
10. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant

vitamin in postmenopausal supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2432-2440.

11. Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-455.
12. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
13. Veerus P, Hovi S, Fischer K, RahuM, HakamaM, Hemminki E. Results from the Estonian postmenopausal hormone therapy trial. *Maturitas* 2006; 55: 162-173.
14. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
15. Vickers M. The MRC long-term randomised controlled trial of hormone replacement therapy: background, design and objectives. *J Br Menopause Soc* 1996; 1: 9-13.
16. Vickers M, Meade T, Darbyshire J. WISDOM: history and early demise —was it inevitable? *Climacteric* 2002; 5: 317-325.
17. Vickers MR, Martin J, Meade TW and the WISDOM Study Team. The women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial. *BMCWomen's Health* 2007; 7: 2. www.biomedcentral.com/1472-6874/7/2.
18. Collett D. *Modelling survival data in medical research*. London: Chapman and Hall, 1994.
19. Bajekal M. Use of health services and prescribed medicines. In: Department of Health. *Health survey for England 1998*. www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/survey98/hse-07.htm.
20. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Oestrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-1580.
21. Phillips LS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. *Fertil Steril* 2005; 83: 558-566.
22. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.
23. Salpeter S. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *J Gen InternMed* 2004; 19: 791-804.
24. Lawton B, Rose S, McLeod D, Dowell AC. Changes in use of hormone replacement therapy after the report from the women's health initiative: cross sectional survey of users. *BMJ* 2003; 327: 845-846.
25. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH. Hormone therapy use after the women's health initiative. *Climacteric* 2004; 7: 138-142.
26. MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, Mathias J, Ramsay EN, Ryan P, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause* 2006; 13: 28-36.
27. Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT—lessons from monkey models. *Maturitas* 2005; 51: 64-74.
28. Grodstein F, Manson JE, Stampher MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15: 35-44.
29. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-366.
30. Salpeter S. Hormone therapy for younger postmenopausal women: how can we make sense out of the evidence? *Climacteric* 2005; 8: 307-310.
31. MacLennan AH, Sturdee D. The end of WISDOM. *Climacteric* 2002; 5: 313-316.
32. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602.
33. Tankó LB, Christiansen C. Adipose tissue, insulin resistance, and low-grade inflammation: implications for atherogenesis and the cardiovascular harm of estrogen plus progestogen therapy. *Climacteric* 2006; 9: 169-180.