

Tres años después del WHI. Datos del seguimiento del brazo de estrógenos más progestinas del Women's Health Initiative (WHI)

JOHN STEVENSSON*

Los resultados de tres años de seguimiento observacional de las participantes en el brazo de estrógenos más progestinas del estudio Women's Health Initiative (WHI), acaban de ser publicados: la única diferencia significativa encontrada durante el seguimiento entre aquellas pacientes asignadas originalmente a TH y las asignadas a placebo fue una tasa estadísticamente mayor en "todos los cánceres" en grupo de TH, aunque esta tasa de incidencia no fue estadísticamente diferente de la tasa de incidencia vista durante el estudio.

No hubo diferencia significativa entre los grupos en términos de cáncer de mama, cáncer de endometrio e incidencia de cáncer colorrectal durante el seguimiento, a pesar del clamor de la noticia de prensa de un mayor riesgo de cáncer invasivo de mama en el grupo de TH.

Así pues, la única diferencia entre los grupos fue en la categoría de "otros cánceres".

¿Cuál es la razón para el aparente aumento de "otros cánceres"?

En el artículo se dice que, entre los otros cánceres, la mayoría fueron eventos de cánceres de pulmón, aunque una variedad de otros cánceres (no especificados) actualmente forman un grupo más grande.

Sin embargo no se establece si hubo un aumento significativo en estos eventos de cánceres de pulmón en el grupo de TH durante el

seguimiento, comparado con placebo durante el estudio. Ciertamente se notó durante el estudio que no hubo diferencias en cáncer de pulmón entre los grupos. La explicación posible por la diferencia significativa en todos los cánceres entre los grupos durante el seguimiento es que sea simplemente el azar. Es menos posible que la TH hubiera inducido el desarrollo de una gran variedad de cánceres. Es también poco posible que la TH haya prevenido el desarrollo de estos cánceres y que la suspensión del tratamiento hubiera permitido que ellos emergieran de nuevo. En términos de otros objetivos clínicos del estudio, los eventos cardiovasculares y las fracturas, no hubo diferencias significantes en la tasa de eventos entre los dos grupos durante el seguimiento. Se estableció que el "índice global", un puntaje de riesgo de salud no validado usado por los investigadores del WHI, permanece más alto en aquellas asignadas previamente a TH, y aun no hay diferencia significativa entre los grupos en este parámetro.

No se intentó analizar los hallazgos de acuerdo a la edad, a pesar de que según los hallazgos durante el estudio el efecto de la edad era de importancia. No hubo ningún intento de corregir los resultados mirando de nuevo los datos por las variables de confusión, las cuales podrían influir en los resultados. Y no se presentó información acerca de las intervenciones médicas de tratamiento que hayan sido introducidos en las mujeres en cualquiera de los grupos durante el seguimiento.

* Enviado para su publicación en español, con comentarios del Presidente de la IMS, Amos Pines.

No hay duda que un análisis más detallado del seguimiento va a ser presentado en un tiempo, y probablemente un seguimiento más largo va a ser determinado.

Pero es desafortunado que de nuevo haya habido un intento de producir titulares negativos para la TH de los resultados preliminares del WHI agrandando los hallazgos, presentando estadísticas incompletas y hablando acerca de diferencias que no son estadísticamente significantes y por definición hacen que sean por el azar.

Esperamos que la interpretación de estos nuevos hallazgos no cause una alarma injustificada, que apareció de la publicación de los datos preliminares de estudio clínico del WHI en el 2002. La gran mayoría de las mujeres posmenopáusicas en el Reino Unido, quienes empiezan la TH, lo hacen dentro de los 10 años de su menopausia. A ellas se les puede asegurar que los beneficios de la TH son mayores que los riesgos, que los nuevos hallazgos del WHI no lo alteran.

Referencias

1. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036-1045.
2. John C Stevenson, Margaret Rees 5 March 2008, Freundliche Grüße / Best Regards / Saludos.

Comentario del Dr. Pimes

Este reanálisis del WHI tres años después de su suspensión muestra que:

- a. Se disipa el riesgo de ECV.
- b. El efecto benéfico en fracturas desaparece.
- c. Aumenta el riesgo de cáncer de mama.
- d. De nuevo se discute la metodología.

Health Risk after cessation of postmenopausal hormone therapy. Heiss, *JAMA* 2008; difundido por la International Menopause Society (IMS).

Los investigadores del Women's Health Initiative, WHI, han producido otro artículo¹, el

cual probablemente marca el inicio de otra serie de publicaciones en las cuales son reportadas las consecuencias de unos 2.4 años de seguimiento (después de la suspensión del estudio) en la cohorte de estrógenos más progestágenos (E+P).

Ellos concluyen que, al final del período de intervención, el índice global, una nueva herramienta formada y no validada en el WHI, fue aun más alta en mujeres que habían sido asignadas aleatoriamente a recibir E+P, comparadas con las de placebo.

Después de largos y dolorosos debates sobre los resultados del estudio WHI y de la percepción de que la edad es un determinante muy importante en la evaluación de los beneficios-riesgos, es realmente una lástima que una vez más la información actual sobre un período extendido de seguimiento, sea presentada de una manera insatisfactoria, dice el profesor Amos Pimes, el presidente de la International Menopause Society. Parece que se repiten los siguientes errores:

1. No hay mención de los resultados por grupos de edad y aun, para el grupo de 50-59 años, los datos registrados para la fase activa del brazo de E+P del WHI no mostraron un aumento significativo de eventos coronarios, ACVs o cáncer de mama en el período posmenopáusico temprano. Tampoco, aun una separación de los datos por años de seguimiento. Podría ser extremadamente importante saber si los resultados del primer año postsuspensión de la terapia son similares a los resultados de los años 2 o 3 de seguimiento.
2. Los resultados de cáncer de mama en los usuarios por primera vez de E+P no fueron presentados, mientras el riesgo de cáncer de mama durante la fase activa del WHI fue similar a la del grupo placebo en mujeres sin uso previo de E+P.
3. Hay poca relevancia en la presentación de los resultados combinados para la fase activa y la fase de seguimiento, puesto que no hay una real importancia científica. La combinación de dos períodos y el

agrupamiento de los objetivos (todos los cánceres, todos los eventos cardiovasculares) “ayudaron” a los autores a mostrar significancia en algunas de las variables. Sin embargo, las diferencias globales en las tasas anualizadas entre el brazo de E+P y el brazo de placebo estuvieron en el orden de 1.5 eventos cardiovasculares por 1.000 mujeres/año y 1.2 cánceres por 1.000 mujeres/año. De nuevo, no se mostraron datos para el grupo de edad más joven.

Parece que los investigadores del WHI olvidaron la agitación y la ansiedad causada en el 2002 cuando fueron publicados los resultados preliminares de la cohorte de E+P. Concluyó el Dr. Pimes: Al liberar los nuevos datos sin realizar todos los subanálisis importantes, las mujeres podrían tener otro episodio de ansiedad y molestia injustificada relacionada con la terapia hormonal.

Referencias

1. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. *JAMA* 2008; 299: 1036.