Desenlaces de salud luego de suspender estrógenos equinos conjugados en mujeres postmenopáusicas con histerectomía previa. Un estudio aleatorio controlado

LACROIX AZ, CHLEBOWSKI RT, MANSON JE, ARAGAKI AK, JOHNSON KC, MARTIN L, MARGOLIS KL, STEFANICK ML, BRZYSKI R, CURB JD, HOWARD BV, LEWIS CE, WACTAWSKI-WENDE J. *

RESUMEN

Contexto. El Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres con estrógenos solos fue suspendido de manera prematura luego de un seguimiento promedio de 7.1 años debido a un riesgo incrementado de accidente cerebrovascular y una pequeña probabilidad de cambiar el balance de riesgo y beneficio para la fecha planeada de terminación del estudio. Los desenlaces de salud posteriores a la intervención no han sido reportados.

Objetivo. Examinar los desenlaces de salud asociados con la aleatorización a un tratamiento con estrógenos equinos conjugados (EEC) en mujeres con histerectomía previa luego de un promedio de seguimiento de 10.7 años hasta agosto de 2009.

Diseño, localización y participantes. La fase de intervención fue un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo de 0.625 mg diarios de EEC comparados con placebo en 10,739 mujeres postmenopáusicas de Estados Unidos, de 50 a 79 años de edad con histerectomía previa. El seguimiento continuó luego de la fecha planeada de terminación del estudio en 7,645 participantes sobrevivientes (78%) que aportaron un consentimiento informado.

Principales desenlaces medidos. Los desenlaces primarios fueron la enfermedad coronaria (CHD) y el cáncer invasivo de la mama. Un índice global de riesgos y beneficios incluyó estos desenlaces primarios además del accidente cerebrovascular, la embolia pulmonar, el cáncer colorrectal, la fractura de cadera y la muerte.

Resultados. El riesgo post-intervención (tasa anualizada) para la ECV en las mujeres asignadas a EEC fue 0.64% comparado con 0.67% en el grupo placebo (razón de riesgo [HR] 0.97; intervalo de confianza IC 95%, 0.75 - 1.25), 0.26% vs 0.34%, respectivamente, para cáncer de mama (HR, 0.75; IC 95%, 0.51-1.09), y 1.47% vs 1.48%, respectivamente, para mortalidad total (HR, 1.00; IC 95%, 0.84-1.18). El riesgo de accidente cerebrovascular no permaneció elevado durante el período de seguimiento post-intervención y fue 0.36% en las mujeres que recibieron ECC comparadas con 0.41% en el grupo placebo (HR, 0.89; IC 95%, 0.64-1.24), el riesgo de trombosis venosa profunda fue menor en 0.17% vs 0.27%, respectivamente (HR, 0.63; IC 95%, 0.41-0.98), y el riesgo de fractura de cadera no difirió de manera significativa,

* Investigadores del WHI, Journal of the American Medical Association (JAMA) 305 (13), desde 1305 hasta 1314 (abril 2011). Traducido del inglés, Germán Barón.

encontrándose en 0.36% vs 0.28%, respectivamente (HR, 1.27; IC 95%, 0.88-1.82). Durante todo el lapso de seguimiento persistió una menor incidencia de cáncer de mama en el grupo de ECV y fue de 0.27% comparada con 0.35% in el grupo placebo (HR, 0.77; IC 95%, 0.62-0.95). Los desenlaces de salud fueron más favorables para mujeres jóvenes respecto a las mayores para la ECV (*P*= 0.05 para interacción), total de infarto del miocardio (*P*= 0.007 para interacción), cáncer colorrectal (*P*= 0.04 para interacción), mortalidad total (*P*= 0.04 para interacción) y el índice global de enfermedades crónicas (*P*= 0.009 para interacción).

Conclusiones. Entre mujeres con histerectomía previa seguidas por 10.7 años, el uso de EEC por una mediana de 5.9 años no se asoció con aumento o disminución del riesgo de ECV, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, fractura de cadera, cáncer colorrectal o mortalidad total. Un menor riesgo de cáncer de mama persistió.

ABSTRACT

Context. The Women's Health Initiative Estrogen-Alone Trial was stopped early after a mean of 7.1 years of follow-up because of an increased risk of stroke and little likelihood of altering the balance of risk to benefit by the planned trial termination date. Postintervention health outcomes have not been reported.

Objective. To examine health outcomes associated with randomization to treatment with conjugated equine estrogens (CEE) among women with prior hysterectomy after a mean of 10.7 years of follow-up through August 2009.

Design, setting, and participants. The intervention phase was a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of 0.625 mg/d of CEE compared with placebo in 10 739 US postmenopausal women aged 50 to 79 years with prior hysterectomy. Follow-up continued after the planned trial completion date among 7645 surviving participants (78%) who provided written consent.

Main outcome measures. The primary outcomes were coronary heart disease (CHD) and invasive breast cancer. A global index of risks and benefits included these primary outcomes plus stroke, pulmonary embolism, colorectal cancer, hip fracture, and death. Results The postintervention risk (annualized rate) for CHD among women assigned to CEE was 0.64% compared with 0.67% in the placebo group (hazard ratio [HR], 0.97; 95% confidence interval [CI], 0.75-1.25), 0.26% vs 0.34%, respectively, for breast cancer (HR, 0.75; 95% CI, 0.51-1.09), and 1.47% vs 1.48%, respectively, for total mortality (HR, 1.00;95%CI, 0.84-1.18). The risk of stroke was no longer elevated during the postintervention follow-up period and was 0.36% among women receiving CEE compared with 0.41% in the placebo group (HR, 0.89; 95% CI, 0.64-1.24), the risk of deep vein thrombosis was lower at 0.17% vs 0.27%, respectively (HR, 0.63; 95% CI, 0.41-0.98), and the risk of hip fracture did not differ significantly and was 0.36% vs 0.28%, respectively (HR, 1.27;95%CI, 0.88-1.82). Over the entire follow-up, lower breast cancer incidence in the CEE group persisted and was 0.27% compared with 0.35% in the placebo group (HR, 0.77;95%CI, 0.62-0.95). Health outcomes were more favorable for younger compared with older women for CHD (P=.05 for interaction), total myocardial infarction (P=.007 for interaction), colorectal cancer (P=.04 for interaction), total mortality (P=.04 for interaction), and global index of chronic diseases (P=.009 for interaction).

Conclusions. Among postmenopausal women with prior hysterectomy followed up for 10.7 years, CEE use for a median of 5.9 years was not associated with an increased or decreased risk of CHD, deep vein thrombosis, stroke, hip fracture, colorectal cancer, or total mortality. A decreased risk of breast cancer persisted.

Introducción

El Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres de solo estrógenos (WHI-TE) fue un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, aleatorio que evaluó los efectos de los estrógenos equinos conjugados (EEC) en la incidencia de enfermedades crónicas en mujeres postmenopáusicas con histerectomía previa. La intervención del estudio se suspendió de manera prematura 1 año antes, luego de un seguimiento promedio de 7.1 años debido a un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular y poca probabilidad de alterar el balance riesgo beneficio para la fecha planeada de terminación. Análisis de los desenlaces durante el período de intervención sugirieron que los efectos del tratamiento difieren con la edad; comparadas con mujeres mayores, las mujeres más jóvenes que recibieron EEC tuvieron menor riesgo de enfermedad coronaria (ECC), cáncer colorrectal, muerte total y el índice global de enfermedades crónicas[1]. Sin embargo, las pruebas para interacción de la edad con el tratamiento solo fueron estadísticamente significativas para el cáncer colorrectal[1].

Todos los reportes previos de este estudio se limitaron a desenlaces que ocurrieron durante la fase de intervención. En este caso se reportan los datos de los desenlaces post-intervención a lo largo de una media de 10.7 años de seguimiento. Este análisis planeado con antelación tenía 3 objetivos: (1) evaluar los efectos a largo plazo de la intervención con EEC en desenlaces de salud; (2) determinar si los desenlaces de salud diferían entre los períodos de intervención y post-intervención y (3) determinar si las sugerencias identificadas previamente de diferencias específicas por edad en los efectos de los EEC sobre los desenlaces de la salud persistían luego de parar la intervención.

Métodos

Fase de Intervención

Detalles del brazo de solo estrógenos del Estudio WHI han sido publicados[1,2]. Brevemente, mujeres postmenopáusicas de 50 a 79 años de edad fueron reclutadas en 40 centros clínicos de Estados Unidos entre 1993 y 1998. Las mujeres fueron elegibles si tenían una histerectomía previa, no estaban recibiendo terapia hormonal y se anticipaba una sobrevida de 3 años. Fueron excluidas si tenían cáncer de mama previamente u otro tipo de cáncer (excepto cáncer de piel diferente al melanoma) o tromboembolismo venoso previo (si tamizadas luego de 1997). El protocolo de estudio fue aprobado por los comités de revisión institucionales de las entidades participantes y todas las mujeres que ingresaron firmaron un consentimiento informado escrito.

Un total de 10.739 mujeres fueron asignadas de manera aleatoria a recibir o 0.625 mg diarios de EEC (Premarin, Wyeth Ayerst, Filadelfia, Pensilvania) o un placebo correspondiente. La aleatorización fue implementada en el Centro de Coordinación Clínica del WHI usando un algoritmo de bloques permutados, estratificado por centro clínico y grupo de edad[1]. Se calculó un tamaño de muestra de 12.375 para proveer un 81% de poder y detectar una reducción de 21% en ECC tras 9 años de seguimiento. Con la muestra actual aleatorizada el poder estimado fue de 72% para una reducción de 21% en ECC.

Cuando finalizó la fase de intervención luego de un promedio de 7.1 años el 29 de febrero de 2004, se conocía el *status vital* de 95% de las participantes, de las cuales el 5.4% había muerto. Para este momento, 54% de las participantes habían dejado de tomar el medicamento de estudio. El tiempo mediano que recibieron tratamiento fue 5.9 años en el grupo de EEC y 5.8 años en el grupo placebo (rango intercuartiles, 2.5-7.3 años). La mediana de tiempo adherente recibiendo tratamiento (ingestión > 80% de las tabletas) fue 3.5 años en ambos grupos (rango intercuartiles 1.5-6.5 años).

Los desenlaces clínicos fueron recolectados a través de cuestionarios enviados por correo de manera semianual y visitas clínicas anuales. Los desenlaces fueron verificados[3] inicialmente por médicos adjudicadores entrenados en los centros clínicos por revisión de las historias clínicas, seguidos por una adjudicación final en el Centro de Coordinación Clínica del WHI. Todos los adjudicadores fueron enmascarados al tratamiento asignado.

Las características demográficas y la historia médica fueron recolectadas por reportes personales usando cuestionarios estandarizados. La raza/etnia fue reportada por las participantes dentro de categorías predefinidas correspondientes al Censo de Estados Unidos. Esta información fue requerida por la agencia patrocinadora para monitorear la representación no blanca en el estudio.

Período post-intervención y extensión

El período post-intervención empezó el 1 de marzo de 2004 cuando las participantes fueron instruidas de suspender el medicamento del estudio. El presente reporte refleja una media (DE) de duración del seguimiento post-intervención de 47.2 (20.7) meses hasta el 14 de agosto de 2009. Luego de la fecha de terminación especificada por el protocolo del 31 de marzo de 2005, el seguimiento subsecuente de las pacientes requirió de un nuevo consentimiento escrito, que se obtuvo en 77.9% de las participantes sobrevivientes en el grupo de EEC (n= 3.778) y 78.4% en el grupo placebo (n= 3.867). Los desenlaces identificados en los cuestionarios enviados por correo anualmente fueron verificados por la revisión de las historias clínicas como se describió[3]. Las mamografías anuales fueron recomendadas y seguidas a través del reporte anual de mamografías. Durante el período post-intervención, 3.6 a 4.7% de las mujeres en el grupo de EEC y 2.7 a 3.0% de las mujeres del grupo placebo reportaron el uso de estrógenos solos (cualquier vía de administración) en los cuestionarios anuales.

Análisis estadísticos

Los análisis primarios incluyeron todas las participantes aleatorizadas usando métodos de tiempo hasta los eventos y se basaron en el principio de intención de tratar como fue descrito previamente[4]. Por ende, todas las participantes fueron incluidas de acuerdo a su grupo de aleatorización hasta que aportaron su última información de seguimiento (ver Figura 1). Las características básales para mujeres que aportaron consentimiento adicional fueron comparadas por grupo de aleatorización usando estadísticas de chi-^{2} y pruebas *t*.

Las tasas anualizadas de eventos clínicos se estimaron para el período de intervención, el período post-intervención y todo el tiempo de seguimiento al dividir el número de eventos por el correspondiente tiempo - personas en cada fase. Las curvas de incidencia cumulativa se dibujaron para cada fase del ensayo con quintiles de la duración prevista de intervención (o sea, tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que la intervención terminó el 29 de febrero de 2004). Las razones de riesgo (HRs) se estimaron utilizando los modelos de riesgos proporcionales de Cox[5] estratificados por edad, enfermedad previa (si era apropiado) y estado de aleatorización en el Estudio de Modificación de Dieta del WHI[6]. Los modelos se construyeron para cada desenlace clínico en los que las mujeres contribuyeron con tiempo de seguimiento hasta el fin del intervalo, la fecha de su primer evento clínico relevante, la fecha de muerte o de retiro del estudio (lo que ocurriera primero). Estudios formales de las diferencias entre los HRs en la fase de intervención comparada con la post-intervención se calcularon por inclusión de un término binario para la fase del estudio como una variable dependiente del tiempo como se describió[4]. Las tasas absolutas y los riesgos atribuibles (diferencias en tasas entre los grupos EEC y placebo) también se calcularon. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos lados.

Valores nominales de *P* están reportados sin ajuste para múltiples desenlaces o vistas secuenciales durante el período de seguimiento del estudio clínico. Análisis de subgrupos estratificados por edad están reportados para 10 desenlaces. En un nivel de significancia de 0.05, los valores de *P* para interacción entre 0 y 1 podrían ser estadísticamente significativos basados en azar únicamente.

Para determinar si el no aportar consentimiento para el seguimiento post-intervención influenciaba los estimados de riesgos, análisis de ponderación de probabilidades inversas se condujeron usando los métodos descritos[4]. Análisis de sensibilidad de adherencia también se condujeron, midiendo el seguimiento 6 meses luego de que las participantes se volvieron no adherentes (ingestión < 80% del medicamento de estudio o iniciar terapia hormonal diferente a la

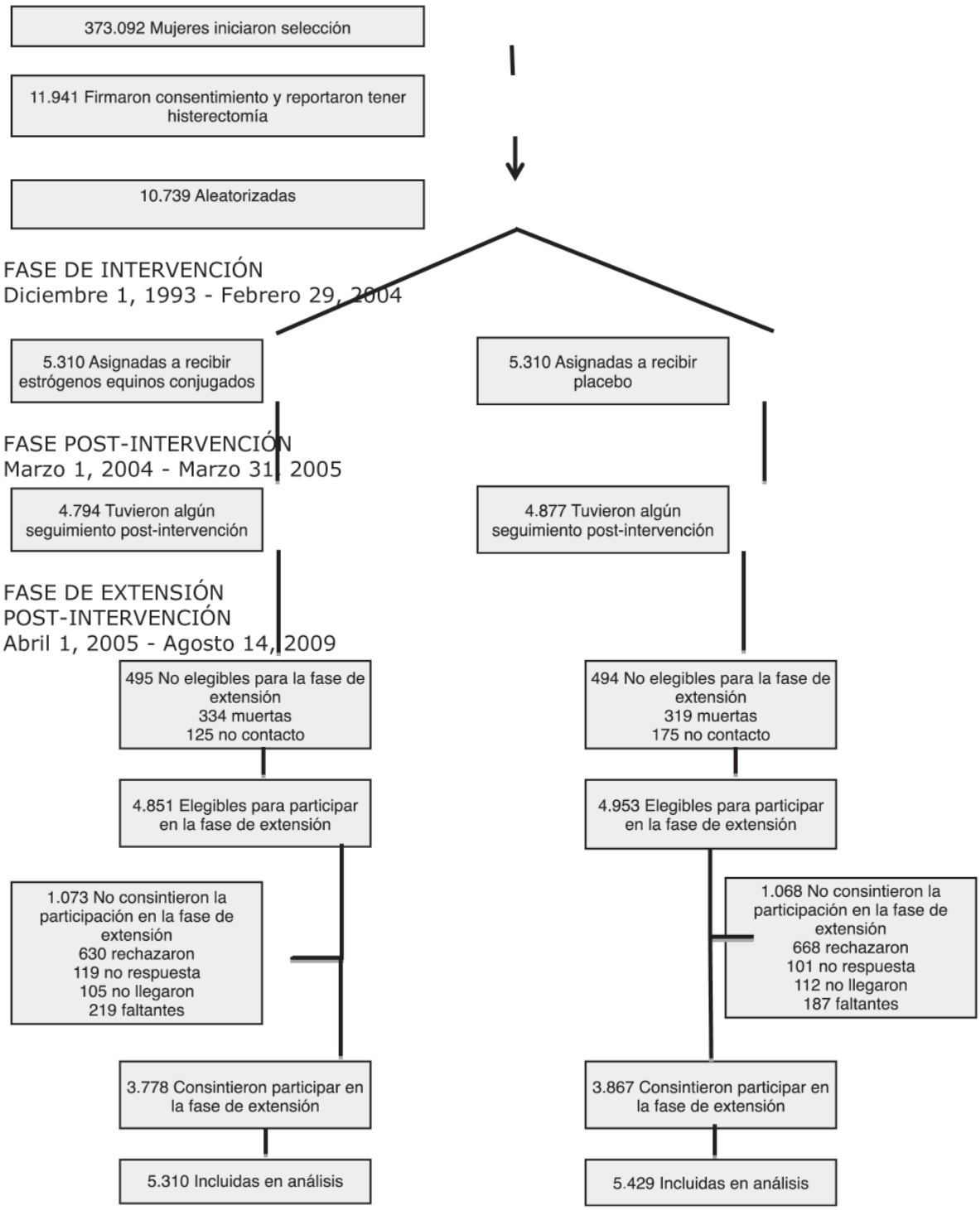


Figura 1. Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres de solo estrógenos a través del seguimiento extendido

del protocolo). Para estos análisis las participantes que aportaron consentimiento adicional o que eran adherentes se incluyeron en análisis que usaron el inverso del re-consentimiento estimado de la participante o la probabilidad de adherencia como factor de ponderación.

Todos los análisis estadísticos se condujeron usando el software estadístico SAS versión 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, Carolina del Norte) y el software R versión 2.11 (Fundación R para Computación Estadística, http://www.r-project.org/).

Resultados

Características de base

Los movimientos de las participantes a través del estudio está delineado en la Figura 1. Entre las mujeres que firmaron un consentimiento adicional, las características basales permanecieron similares a aquellas previamente publicadas[1] y se distribuyeron de manera uniforme a lo largo del tratamiento asignado de manera aleatoria (Tabla 1). Se observaron pequeñas diferencias en paridad y ooforectomía bilateral entre los grupos aleatorizados. Una comparación de los porcentajes de edad de las participantes en el estudio que dieron consentimiento adicional por grupos de seguimiento se encuentra en la versión electrónica de la Tabla 1 en http://www.jama.com.

Comparación de hallazgos de la intervención y post-intervención

Eventos clínicos incidentes por asignación a la aleatorización y las correspondientes HRs para los períodos de intervención, post-intervención y seguimiento global están resumidos en la figura 2 y la Tabla 2 en http://www.jama. com. Las HRs para ECC durante el seguimiento post-intervención fueron cercanas a la unidad y similares a las observadas durante la intervención (ver Figura 2 y Figura 3). El riesgo incrementado de accidente cerebrovascular visto durante la fase de intervención no estuvo presente durante la post-intervención (0.36% [n = 66] en el grupo de EEC vs 0.41% [n = 77] en el grupo placebo; HR 0.89 [Intervalo de confianza {IC} 95%, 0.64 - 1.24]; *P* = 0.05 para diferencia). De manera similar, el incremento en trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con el uso de EEC comparados con placebo durante la fase de intervención, no se mantuvo durante la fase post-intervención (0.28% [n=52] vs 0.39% [n = 74], respectivamente; HR, 0.72 [IC 95% 0.51-1.03]). Para todos los eventos en el grupo de EEC [n=1146] vs 2.12% en el grupo placebo [n = 1113]; Figura 2).

Durante la fase post-intervención 81.2% de las mujeres en el grupo de EEC y 81.3% de las mujeres en el grupo placebo tuvieron por lo menos una mamografía. Las HRs comparando las tasas de cáncer invasivo de mama en mujeres aleatorizadas a EEC vs placebo fueron similares durante las fases de intervención (HR 0.79; IC 95%, 0.61-1-02) y post-intervención (HR 0.75; IC 95%, 0.51- 1.09) (ver Figura 2 y Figura 3). Consecuentemente, una menor incidencia acumulada de cáncer de mama de 0.27% se observó en el grupo de EEC (n = 151) comparada con 0.35% en el grupo placebo (n = 199) (HR 0.77 [IC 95%, 0.62-0.95]; *P* = 0.02). La incidencia de cáncer colorrectal no difirió entre las mujeres del grupo de EEC y las del grupo placebo durante los períodos de intervención y post-intervención (Figura 2 y Figura 4).

El riesgo reducido de fractura de cadera visto durante la fase de intervención con EEC no se mantuvo durante la fase post-intervención (0.36% en el grupo de EEC [n=66] vs 0.28% en el grupo placebo [n=53]) (HR 1.27 [IC 95%, 0.88-1.82]; *P* = 0.01 para diferencia; Figura 2), resultando en una HR global de 0.92 (IC 95%, 0.71-1.18; 0.20% en el grupo EEC [n = 114] vs 0.22% en el grupo placebo [n = 127]). Durante la fase post-intervención, la incidencia de fractura de cadera fue ligeramente mayor en el grupo de EEC comparada con el placebo (Figura 4). La aleatorización a EEC no influyó la mortalidad total o el índice global de enfermedades crónicas durante las fases de intervención o post-intervención (Figura 2 y Figura 4).

Comparaciones específicas por edad

Los resultados de la intervención específicos por edad para un seguimiento promedio de 10.7 años están desplegados en la Figura 5. Las HRs globales para ECC difirieron entre las mujeres de 50 a 59 años (HR 0.59 [IC 95%, 0.38 - 0.90]; 0.18% [n = 33] en el grupo de EEC vs 0.31% en el grupo placebo [n = 56]) comparado con mujeres mayores en quienes las HRs fueron cercanas a la unidad (*P* = 0.05 para interacción). Para infarto del miocardio total (IM) la HR fue 0.54 (IC 95%, 0.34 - 0.86; 0.15% en el grupo EEC [n = 27] vs 0.27% en el grupo placebo [n = 50]) para mujeres de 50 a 59 años; 1.05 (IC 95%, 0.82 - 1.35; 0.51% [n = 126] vs 0.48% [n = 124], respectivamente) para mujeres de 60 a 69 años; y 1.23 (IC 95%, 0.92-1.65; 0.82% [n = 101] vs 0.66% [n=84], respectivamente) para mujeres de 70 a 79 años (*P* = 0.007 para interacción). Un patrón similar se observó cuando se examinó tiempo desde la

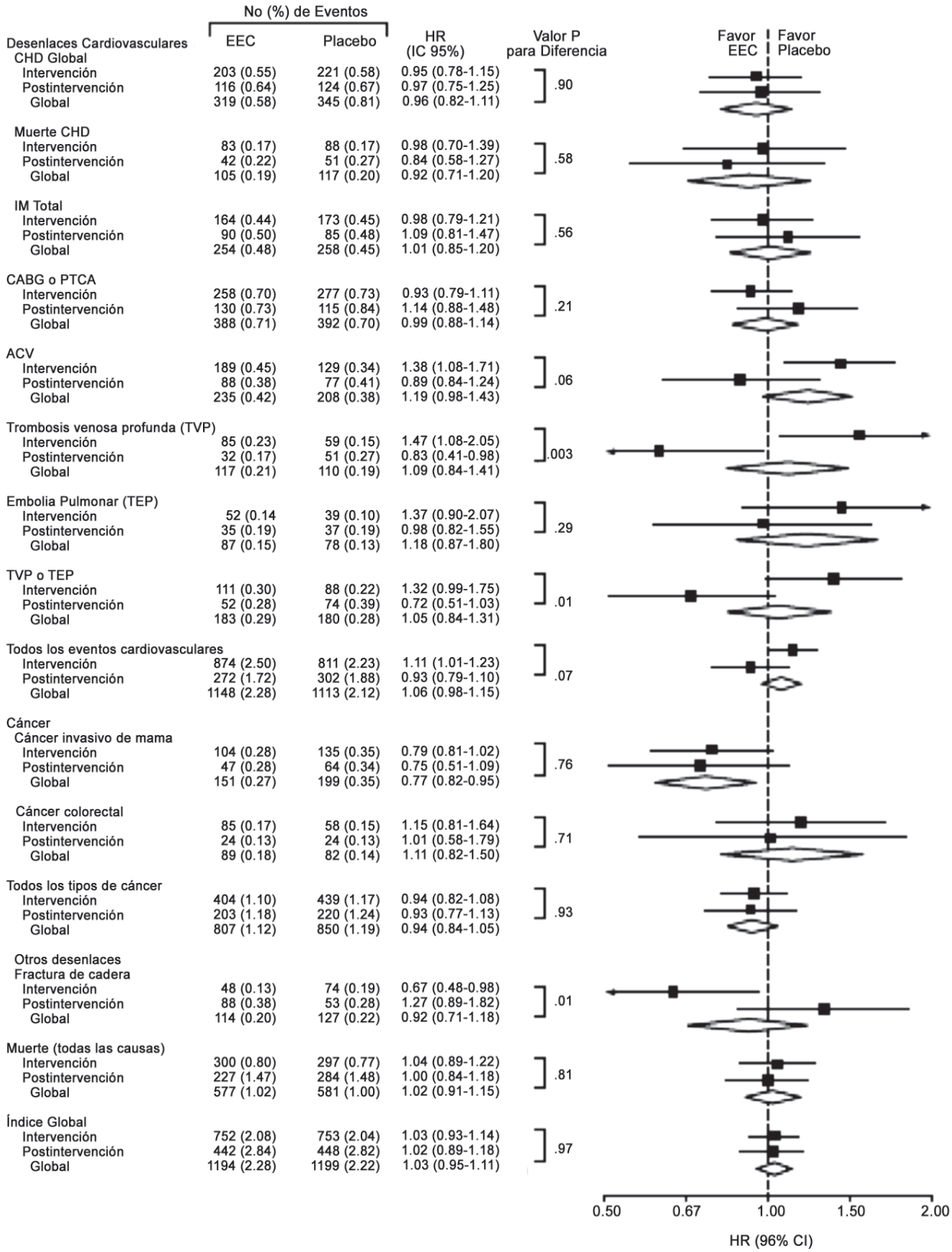


Figura 2. Efectos de los estrógenos equinos conjugados (EEC) comparados con el placebo en los desenlaces clínicos durante las fases de intervención y post-intervención en el Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujeres de estrógenos solos

Tabla. Características de base
Núm. (%) Participantes

	EEC (n = 3,778)	**Placebo (n = 3,867)**	**Valor P**
Grupo de edad a la selección, años			
50 - 59	1,223 (32.4)	1,232 (31.9)	0,88
60 - 69	1,740 (46.1)	1,799 (46.5)	
70 - 79	815 (21.6)	836 (21.6)	
Raza/Etnia			
Blanca	2,945 (78.0)	3,001 (77.6)	0,27
Negra	514 (13.6)	565 (14.6)	
Hispana	189 (5.0)	181 (4.7)	
Indio Americano	31 (0.8)	18 (0.5)	
Asia/Pacífico Isleño	54 (1.4)	49 (1.3)	
Desconocido	45 (1.2)	53 (1.4)	
Uso de hormonas			
Nunca	1,929 (51.1)	1,916 (49.6)	0,43
Pasado	1,304 (34.5)	1,373 (35.5)	
Actual	544 (14.4)	575 (14.9)	
Duración de uso de terapia hormonal, años			
< 5	960 (51.9)	1,036 (53.1)	0,52
5 - 10	348 (18.8)	377 (19.3)	
> 10	541 (29.3)	538 (27.6)	
Índice de Masa Corporal			
< 25	785 (20.9)	771 (20.1)	0,21
25 - < 30	1,289 (34.3)	1,391 (36.2)	
≥ 30	1,687 (44.9)	1,683 (43.8)	
Consumo de cigarrillo			
Nunca	1,988 (53.1)	1,972 (51.5)	30
Pasado	1,417 (37.9)	1,489 (38.9)	
Actual	336 (9.0)	370 (9.7)	

Continuación Tabla.

	EEC (n = 3,778)	Placebo (n = 3,867)	Valor P
Paridad			
Nunca embarazada (no embarazo a término)	350 (9.3)	307 (8.0)	0,04
= 1 embarazo a término	3,400 (90.7)	3.539 (92.0)	
Edad al primer nacimiento, años			
< 20	822 (27.0)	872 (27.3)	0,53
20 - 29	2,060 (67.7)	2,128 (66.7)	
≥ 30	163 (5.4)	190 (6.0)	
Grupo de edad histerectomía, años			
< 40	1,495 (39.8)	1,501 (39.0)	0,17
40 - 49	1,643 (43.7)	1,662 (43.2)	
50 - 54	345 (9.2)	412 (10.7)	
≥ 55	275 (7.3)	271 (7.0)	
Historia médica			
Ooforectomía bilateral	1,370 (39.0)	1,507 (41.8)	0,01
Diabetes tratada (tabletas o inyecciones)	243 (6.4)	250 (6.5)	0,95
Hipertensión (auto reporte o presión alta)	1,806 (51.1)	1,844 (51.2)	0,92
Colesterol elevado (necesitando tabletas)	490 (14.3)	536 (15.5)	0,16
Uso de estatinas	288 (7.6)	302 (7.8)	0,76
Uso de aspirina ≥ 80 mg por ≥ 30 días	712 (18.8)	784 (20.3)	0,12
Angina	243 (6.5)	253 (6.6)	0,82
Stent coronario o angioplastia	69 (1.9)	70 (1.8)	0,96
Accidente cerebrovascular	51 (1.3)	47 (1.2)	0,60
TVP o TEP	65 (1.7)	60 (1.6)	0,56
Fractura y edad ? 55 años	455 (16.5)	447 (15.8)	0,51
Núm. veces caída en los últimos 12 meses			
0	2,368 (67.5)	2,331 (65.2)	0,16
1	680 (19.4)	722 (20.2)	
2	296 (8.4)	346 (9.7)	
≥ 3	164 (4.7)	174 (4.9)	

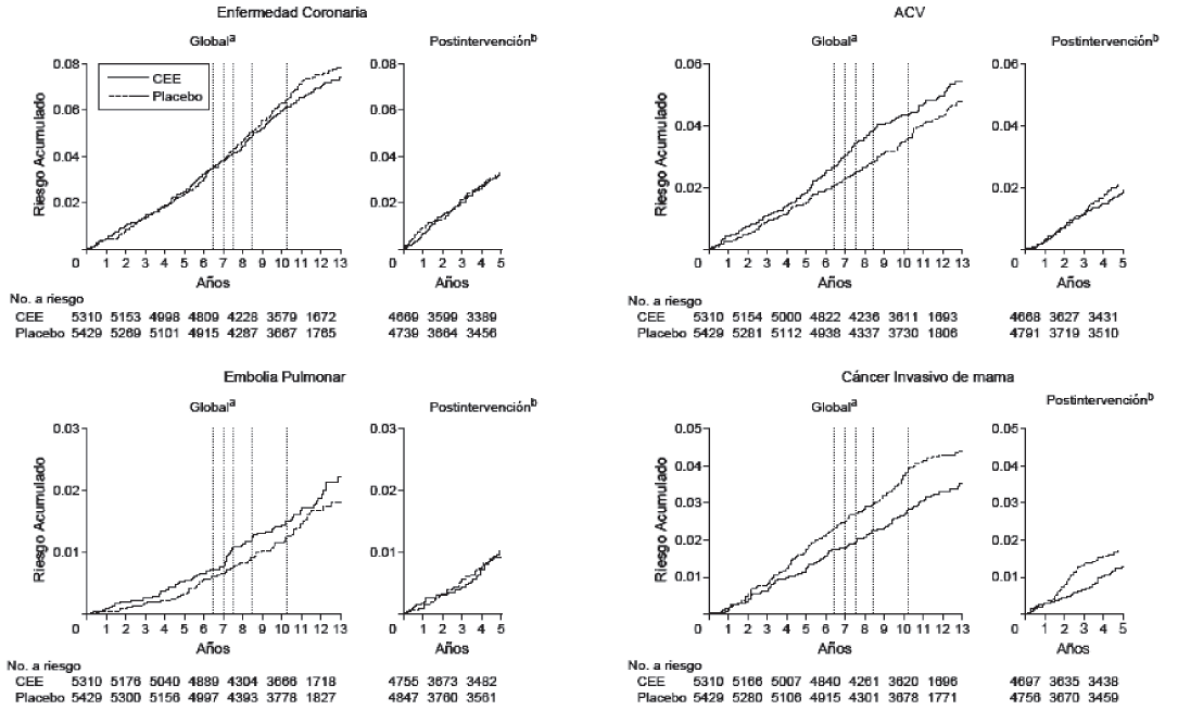


Figura 3. Incidencia acumulada de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y cáncer invasivo de mama

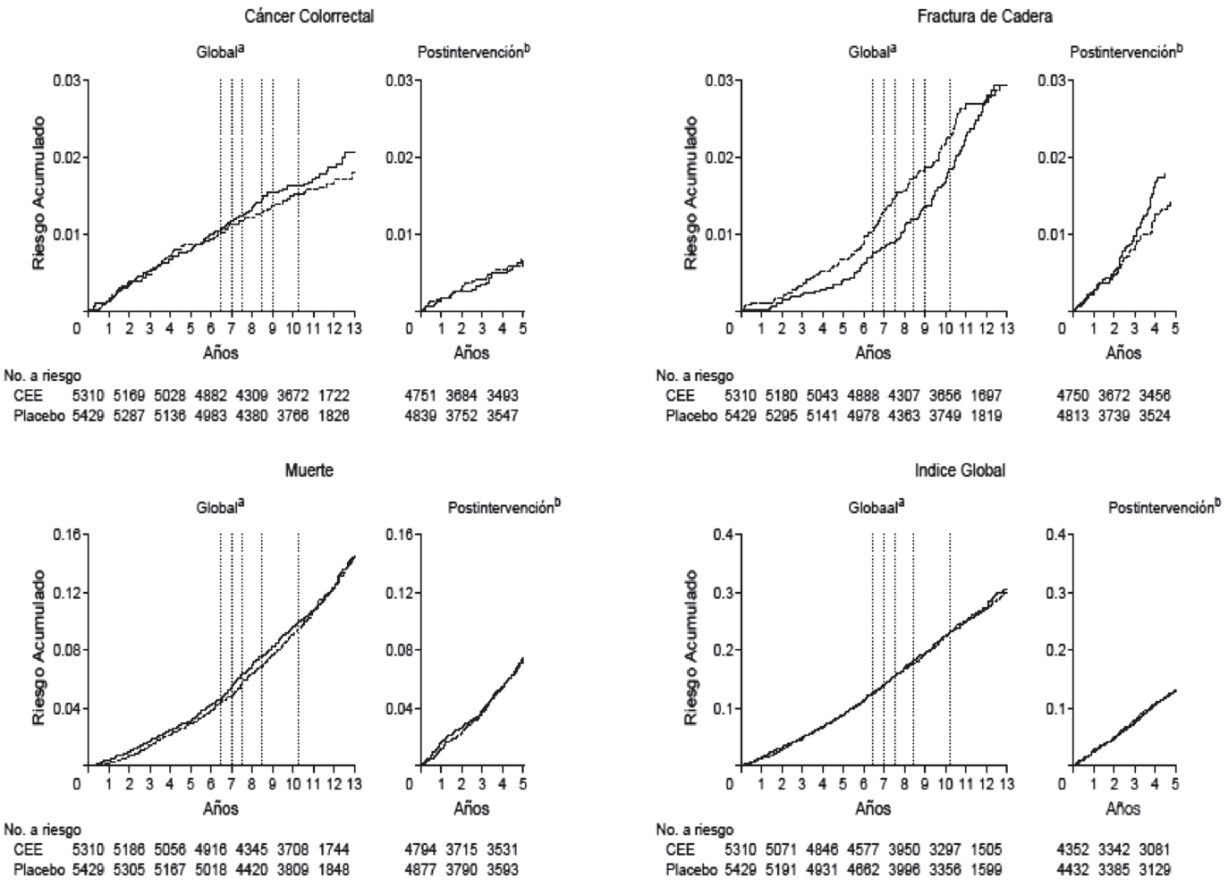


Figura 4. Incidencia acumulada de cáncer colorrectal, fractura de cadera, muerte e índice global de enfermedades crónicas

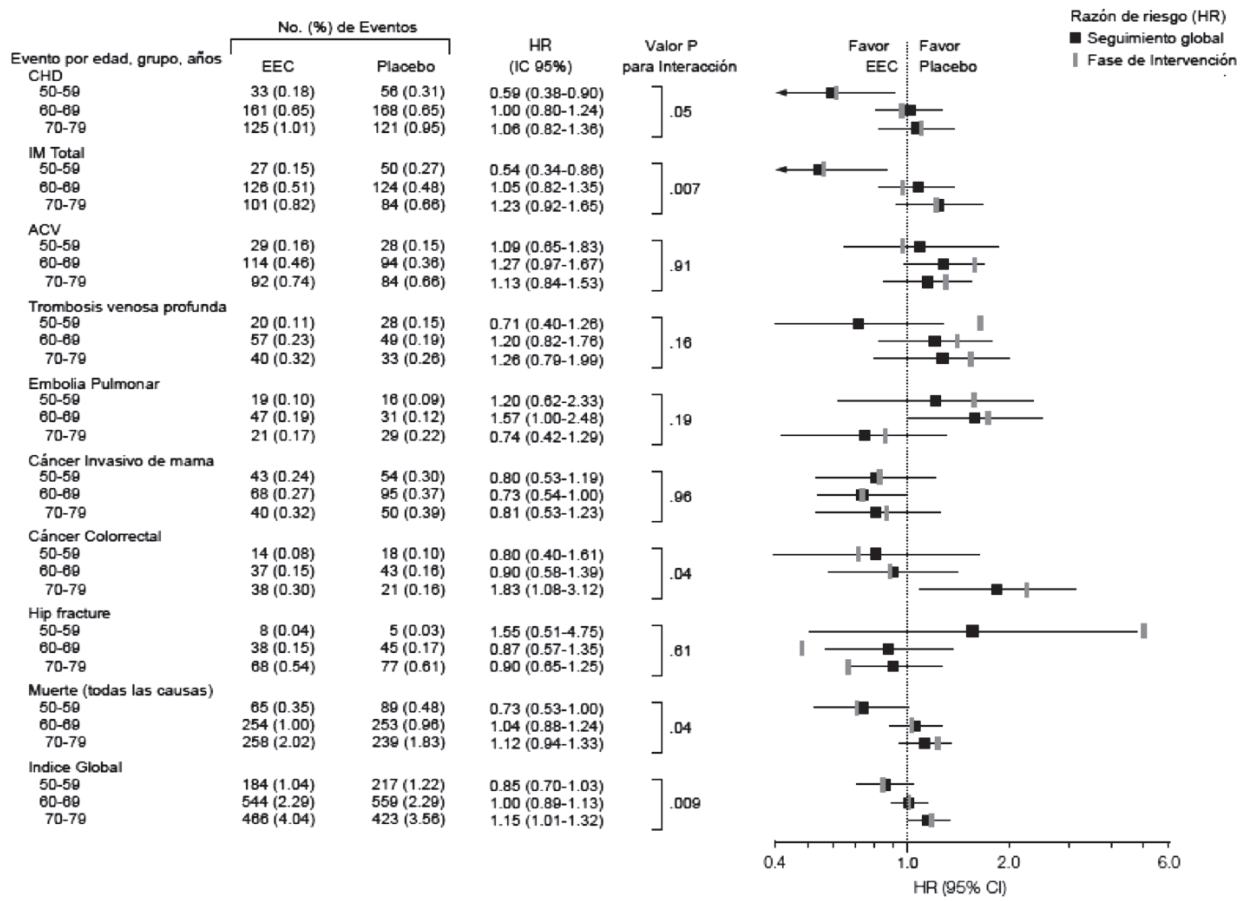


Figura 5. Incidencia acumulada anulizada de tasas de incidencia para desenlaces clínicos en el Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres de Solo Estrógenos de acuerdo con grupos de 10 años al ingreso

menopausia (como definido previamente[7]) en lugar de edad para ambos desenlaces coronarios (datos no mostrados). Globalmente, los riesgos para accidente cerebrovascular no estuvieron elevados significativamente para todos los grupos de edad (*P* = 0.91 para interacción). Para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar no emergieron diferencias específicas por edad, pero los riesgos observados durante la fase de intervención desaparecieron durante la fase post-intervención.

Hubo menos casos de cáncer invasivo de mama en el grupo de EEC comparado con el de placebo en los 3 rangos de edad (*P* = 0.96 para interacción). La interacción por edad observada previamente para cáncer colorrectal fue significativa durante todo el período de seguimiento. Las mujeres de 70 a 79 años al ingreso tuvieron cerca del doble de riesgo de sufrir de cáncer colorrectal en el grupo de EEC (0.30% [n = 38] vs 0.16% en el grupo placebo [n = 21]) (HR 1.83 [IC 95%, 1.08 - 3.12]; *P* = 0.04 para interacción).

Las HRs para mortalidad total y el índice global de enfermedades crónicas difirieron por grupos de edad como fue previamente sugerido[7]. Mujeres postmenopáusicas más jóvenes (de 50 a 59 años) que fueron aleatorizadas a EEC vs placebo tuvieron un menor riesgo de muerte (0.35% [n = 65] vs 0.48% [n = 89], respectivamente; HR, 0.73 [IC 95%, 0.53-1.00]) comparadas con no incremento en el riesgo en mujeres en sus 60s (1.00% [n = 254] vs 0.96% [n = 253], respectivamente; HR 1.04 [IC 95%, 0.88-1.24]) y, un pequeño incremento en el riesgo de muerte en mujeres en sus 70s (2.02% [n = 258] vs 1.83% [n = 239], respectivamente; HR 1.12 [IC 95%, 0.94-1.33]; *P* = 0.04 para interacción). Un patrón similar se observó por edad en el índice global de enfermedades crónicas con un posible beneficio global en mujeres

más jóvenes (de 50 a 59 años: 1.04% [n = 184] vs 1.22% [n = 217], respectivamente; HR 0.85 [IC 95%, 0.70-1.03]) y posible daño entre las mujeres mayores (de 70 a 79 años: 4.04% [n = 466] vs 3.56% [n = 423], respectivamente; HR 1.15 [IC 95%, 1.01-1.32]; P=.009 para interacción).

Expresadas como tasas absolutas por 10,000 mujeres anualizadas por el período de seguimiento promedio de 10.7 años, las mujeres de 50 a 59 años que recibieron EEC comparadas con aquellas que recibieron placebo tuvieron 12 IM menos, 13 muertes menos y 18 eventos adversos menos en el índice global de enfermedades crónicas. En contraste, las mujeres de 70 a 79 años que recibieron EEC comparadas con las que recibieron placebo tuvieron un exceso de 19 IM, 19 muertes y 48 eventos adversos en el índice global de enfermedades crónicas.

Análisis de sensibilidad

Los resultados fueron similares cuando se usó la ponderación con probabilidad inversa para explicar la censura debido a aquellas que no proveyeron consentimiento para el seguimiento post-intervención. La HR para cáncer de mama para el período de seguimiento acumulado se convirtió en 0.81 (IC 95%, 0.64-1.01). Los resultados estratificados por edad fueron virtualmente idénticos a aquellos descritos en otro lado, con valores de *P* para interacción reflejando alguna pérdida de precisión con las ponderaciones de probabilidad inversa: CHD (*P* = 0.23); IM total (*P* = 0.01); cáncer colorrectal (*P* = 0.09); muerte (*P*= 0.13); e índice global de enfermedades crónicas (*P* = 0.02). En cada caso, las mujeres en sus 50s tuvieron HRs más favorables que las mujeres mayores (de 70 a 79 años).

Los resultados también fueron similares cuando las mujeres fueron censuradas 6 meses luego de convertirse en no adherentes a la medicación del estudio durante el período de intervención. Las HRs ajustadas por adherencia para el seguimiento global usando la ponderación de probabilidades inversas mostró un riesgo incrementado de accidente cerebrovascular con el uso de EEC (HR 1.50; IC 95%, 1.11-2.05) y menor riesgo de cáncer de mama (HR 0.68; IC 95%, 0.49-0.95). No emergieron interacciones específicas por edad para ningún desenlace en los análisis ajustados por adherencia; sin embargo, el poder fue limitado debido a censura substancial.

Comentario

Entre mujeres postmenopáusicas con histerectomía previa que suspendieron la toma de EEC luego de una mediana de 5.9 años de uso, diversos patrones de riesgos y beneficios para la salud observados durante el período de intervención no se mantuvieron durante el período post-intervención, mientras que otras tendencias persistieron. Para ECC (un desenlace primario del estudio), las HRs permanecieron nulas luego de suspender la intervención y de manera global. Los incrementos en el riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso observados en las mujeres aleatorizadas a EEC durante el período de intervención, rápidamente se disiparon durante el período post-intervención, así como los hizo el efecto protector en la fractura de cadera. La menor incidencia en cáncer de mama vista en mujeres aleatorizadas a EEC durante la fase de intervención se convirtió en estadísticamente significativo con la extensión del seguimiento. Considerando el período total de seguimiento, las tasas de mortalidad total y el índice global de enfermedades crónicas fueron esencialmente las mismas en los grupos de EEC y placebo. Interacciones estadísticamente significativas por edad para los EEC, sugiriendo mayor seguridad y posibles beneficios entre mujeres en sus 50s y daño potencial entre mujeres mayores, se observaron para ECC, IM total, cáncer colorrectal, mortalidad total y el índice global de enfermedades crónicas.

La reducción estadísticamente significativa en incidencia de cáncer de mama vista con el uso de EEC continuó una tendencia que emergió durante el período de intervención[8,9]. Este hallazgo difiere de la preponderancia[10-12] pero no todos[13,14] los estudios observacionales que sugieren que el uso de EEC, especialmente en mujeres delgadas[15-16] y luego de un largo período de exposición[17], incrementa la incidencia de cáncer de mama. Previamente habíamos reportado que no había diferencias significativas por índice de masa corporal para los efectos de los EEC en la incidencia de cáncer de mama entre las participantes de este estudio[8].

Investigadores del Estudio del Millón de Mujeres han sugerido[18], basados en hallazgos recientes,[9,19,20] que el tiempo desde la menopausia (mayor en el WHI que en la práctica clínica usual y las cohortes de estudios observacionales) puede ser responsable de algunas de las diferencias en los riesgos estimados en los diversos estudios. Alternativamente, confusión por el uso diferencial de mamografía en los estudios observacionales (mayor en usuarias de estrógenos) puede explicar el hallazgo de una mayor incidencia de cáncer de mama entre las usuarias de terapia de suplencia[20]. Análisis futuros de subgrupos en este estudio, que están más allá del enfoque del presente informe, explorarán este aspecto.

Es poco probable que la demora en el diagnóstico explique nuestros resultados en cáncer de mama, ya que los EEC solo tuvieron una influencia modesta en la densidad mamaria[21] y el funcionamiento diagnóstico de la mamografía[22]. En términos de plausibilidad biológica, estudios preclínicos[23,24] y clínicos[25], sugieren que los cambios adaptativos a los perfiles de expresión de genes que ocurren durante la exposición a estrógenos y luego de su deprivación[26] pueden volver los tumores susceptibles a inhibición por el estrógeno. En contraste con estos resultados del brazo de solo estrógenos, el estudio combinado de estrógenos y progestinas del WHI mostró que el tratamiento disminuía la precisión de la mamografía y se asociaba con aumento en las tasas tanto de incidencia como de mortalidad por cáncer de mama[27-29].

Con la extensión del seguimiento la incidencia acumulada de fractura de cadera fue igual en los grupos de EEC y placebo. Las tasas de fractura de cadera fueron algo mayores entre las mujeres del grupo de EEC luego de parar la intervención. Estos resultados son consistentes con estudios que muestran pérdida ósea acelerada[30] y a corto plazo mayor riesgo de fractura de cadera en mujeres que suspenden la terapia hormonal[31], y no reducción en el riesgo de fractura o elevación en usuarias pasadas[32,33].

Nuestros resultados sugieren que mujeres aleatorizadas a ECC mientras están en sus 50s tuvieron menos eventos de ECC que aquellas que recibieron placebo, hallazgos que están soportados por datos preclínicos[34] y clínicos[35-37], pero que no son aplicables a mujeres mayores. En un subconjunto de participantes del WHI de 50 a 59 años de edad al momento del ingreso, las medidas de calcio en las arterias coronarias, que son marcadores de la carga de la placa arterioesclerótica, fueron menores luego de terminar el estudio en mujeres aleatorizadas a EEC[35]. Otro soporte se deriva de estudios no humanos en modelos primates[36] y estudios observacionales[38-40]. Una advertencia importante es que las participantes tomaron estrógenos sin oposición por una duración mediana de menos de 6 años, por lo que los resultados no pueden ser extrapolados a duraciones de tratamiento mayores o menores.

Nuestros resultados enfatizan la necesidad de aconsejar a las mujeres sobre la terapia hormonal de manera diferente dependiendo de su edad y estado de histerectomía. Una mujer postmenopáusica que tiene histerectomía y está considerando iniciar EEC debe ser avisada de los riesgos incrementados de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular durante el tratamiento, los cuales disminuyen apenas se suspende el tratamiento. Entre mujeres más jóvenes no emergieron nuevos aspectos sobre seguridad y algunas reducciones de riesgo se hicieron aparentes durante la fase post-intervención. Entre las mujeres mayores los riesgos de cáncer colorrectal, muerte y el índice global de enfermedades crónicas estuvieron elevados durante el período acumulado de seguimiento. Los riesgos y beneficios del uso de EEC por períodos mayores de 5 a 6 años no pueden ser inferidos de estos datos para ningún grupo de edad. Los mecanismos subyacentes a los riesgos reducidos de cáncer de mama en todas las mujeres y de eventos coronarios en mujeres jóvenes ameritan mayor estudio.

Referencias

1. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(14):1701-1712.
2. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. Control Clin Trials. 1998;19(1):61-109.

3. Curb JD, McTiernan A, Heckbert SR, et al. Outcomes ascertainment and adjudication methods in the Women's Health Initiative. Ann Epidemiol. 2003;13(9)(suppl):S122-S128.

4. 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(9):1036-1045.

5. Cox DR. Regression analysis and life tables. J R Stat Soc [Ser A]. 1972;34:187-220.

6. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Lowfat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006;295(6):629-642.

7. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297(13):1465-1477.

8. Stefanick ML, Anderson GL,Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA. 2006;295(14):1647-1657.

9. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. Am J Epidemiol. 2008;167(12):1407-1415.

10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet. 1997;350(9084):1047-1059.

11. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. NEngl J Med. 1995;332(24):1589-1593.

12. Beral V; Million WomenStudy Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003;362(9382):419-427.

13. Li CI,Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. JAMA. 2003;289(24): 3254-3263.

14. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. J Clin Oncol. 2003;21(23):4314-4321.

15. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA. 2000;283(4):485-491.

16. Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, et al. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. Cancer. 2009;115(5): 936-945.

17. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med. 2006;166(9):1027-1032.

18. Beral V, Reeves G, Bull D, et al. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. J Natl Cancer Inst. 2011;103(4):296-305.

19. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestin menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? J Clin Oncol. 2009;27(31):5138-5143.

20. Chlebowski RT, Anderson GL. The influence of time from menopause and mammography on hormone therapy-related breast cancer risk assessment. J Natl Cancer Inst. 2011;103(4): 284-285.

21. McTiernan A, Chlebowski RT, Martin C, et al. Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the Women's Health Initiative randomized trial. J Clin Oncol. 2009;27(36):6135-6143.

22. Chlebowski RT, Anderson G,Manson JE, et al. Estrogen alone in postmenopausal women and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. J Clin Oncol. 2010;28(16):2690-2697.

23. Santen RJ, Song RX, Zhang Z, et al. Adaptive hypersensitivity to estrogen. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;95(1-5):155-165.

24. Jeng MH, Shupnik MA, Bender TP, et al. Estrogen receptor expression and function in long-term estrogen-deprived human breast cancer cells. Endocrinology. 1998;139(10): 4164-4174.

25. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer. JAMA. 2009;302(7):774-780.

26. Dunbier AK, Anderson H, Ghazoui Z, et al. Relationship between plasma estradiol levels and estrogen-responsive gene expression in estrogen receptor positive breast cancer in postmenopausal women. J Clin Oncol. 2010;28(7):1161-1167.

27. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. JAMA. 2003; 289(24):3243-3253.

28. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med. 2009;360(6):573-587.

29. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. JAMA. 2010;304(15):1684-1692.

30. Greendale GA, Espeland M, Slone S, et al. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy. Arch Intern Med. 2002;162(6):665-672.

31. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, et al. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. Obstet Gynecol. 2004;103(3):440-446.

32. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Ann Intern Med. 1995; 122(1):9-16.

33. Banks E, Beral V, Reeves G, et al. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. JAMA. 2004;291(18):2212-2220.

34. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science. 2005;308(5728):1583-1587.

35. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med. 2007;356(25): 2591-2602.

36. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. Cardiovasc Res. 2002;53(3):605-619.

37. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. N Engl J Med. 2003;348(7):645-650.

38. Manson JE, Bassuk SS. Invited commentary: hormone therapy and risk of coronary heart disease why renew the focus on the early years of menopause? Am J Epidemiol. 2007;166(5): 511-517.

39. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Womens Health (Larchmt). 2006;15(1):35-44.

40. Hernán MA, Alonso A, Logan R, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. Epidemiology. 2008;19(6):766-779.