

A propósito de la celebración del Décimo Aniversario de la Publicación del WHI

Se cumplen diez años de la publicación inicial del grupo de investigadores del WHI (Women's Health Initiative). El estudio hormonal tenía como objetivo principal, medir la posible cardioprotección primaria en mujeres sanas, basado en los resultados de una importante cantidad de estudios observacionales previos.

Este estudio estaba compuesto de dos brazos de intervención con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (EEC+AMP) y otro con EEC solos y ambos fueron suspendidos prematuramente por considerar que los riesgos excedían los beneficios para la salud de la mujer con hallazgos sorprendentes en el riesgo de ECV y otros no tan sorprendentes en tromboembolismo venoso y cáncer de mama.

Este editorial ha aparecido en *Menopause*, nos hace un *tour* por la década posterior a la llegada de los datos de ambos estudios y nos coloca en la posición actual de lo que hemos llamado el péndulo de la TH. (nota del editor)

Editorial

El Women's Health Initiative: una década inolvidable

* 2012 by The North American Menopause Society

Aniversarios son tiempos de recolección, reminiscencias y reflexión, de pie en el umbral de una década desde su publicación y publicitación temprana sin precedentes, del resultado del primero de dos estudios de terapia hormonal del Women's Health Initiative (WHI)^{1,2}, tenemos la oportunidad de conmemorar el trayecto que la terapia hormonal menopáusica (TH) ha recorrido en estos últimos 10 años.

Los estudios hormonales del WHI (terapia de estrógenos más progestinas (TEP) versus placebo y terapia de estrógenos solos (TE) versus placebo, fueron diseñados inicialmente

para evaluar el papel de la TH en la prevención de la enfermedad cardiovascular. También cómo evaluar el balance de riesgo-beneficio de la TH cuando se use para prevención de enfermedad crónica. El estudio fue realizado en mujeres postmenopáusicas de 50 a 79 años de edad (promedio 63 años) y utilizó formulaciones que eran comunes, durante el periodo cuando el estudio fue planeado. En la época en que el WHI fue diseñado (temprano en los años noventa) no se previó que la relación entre la TH y los resultados clínicos podrían variar en cierta magnitud por la edad, proximidad del inicio de la menopausia o estatus de los factores de riesgo de base. Una cohorte de más edad que daba la oportunidad de tener respuestas más oportunas a la comunidad científica del interés y óptima eficiencia en la relación costo-efectividad.

Sin embargo, en el momento que los estudios del WHI fueron planeados, la TH estaba siendo prescrita en aumento por los médicos para mujeres de más edad, a riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) debido a la presunta protección de cardiovascular y estaba recibiendo mucha atención en el *Health Plan Employer Data y en Information Set performance measures*.⁴ Por lo tanto, fue visto como críticamente importante evaluar los efectos de la TH en la enfermedad crónica y los resultados relacionados entre las mujeres postmenopáusicas a través de un amplio rango de edad.

El primero de los dos estudios (WHI EPT) fue suspendido 3 años antes, debido a la preocupación de que los riesgos de la TH superaban los beneficios.¹ Aunque el aumento de riesgo de tromboembolismo y el cáncer de mama estaban previstos en las usuarias de TEP, la falla de la TH de dar cardioprotección (y una sugerencia de exceso de riesgo cardíaco) fue sorprendente. Más aún, un aumento del riesgo de ACV fue aparente en las usuarias de TH comparadas con las que recibían placebo. Aunque los riesgos de

fracturas y cáncer colorectal fueron reducidos, la relación global riesgos-beneficios no fue favorable a la TEP.

A primera vista, los hallazgos parecían inexplicables por el hecho de una cantidad de literatura existente soportando el concepto de que la TH era cardioprotectora.³

El brazo de TE del WHI corrió con igual suerte y fue prematuramente suspendido por las preocupaciones acerca de la TH relacionada con la salud (aumento del riesgo de ACV), en la ausencia de claros beneficios en la salud.² Sin embargo, los resultados del estudio contrastan con los del WHI-TEP en que la TE no parece aumentar el riesgo de ECV o cáncer de mama. De hecho, para ECV, los hallazgos en el grupo de mujeres entre 50 a 59 años de edad en el estudio de TE estaban alineados con la hipótesis original de que el uso de estrógenos podía conferir protección y ofrecer un perfil de la relación riesgo-beneficio positivo.

Un análisis más detallado del estudio TE reveló un patrón general de resultados favorables de salud (incluyendo ECV, revascularización coronaria, mejoría del índice global de salud y reducción de todas las causas de mortalidad), y bajo riesgo absoluto de efectos adversos con TE entre mujeres jóvenes comparadas con mujeres mayores.

En medio del *tsunami* de la incertidumbre tras el estudio TEP, sin embargo, estos hallazgos apoyan la hipótesis del tiempo -de administración- o la ventana crítica, para resultados favorables con estrógenos que fue vista con escepticismo por muchos.

Aunque los efectos cardioprotectores de la TH han sido sugeridos por la investigación básica y en estudios observacionales, y el concepto de que la TH ofrece cardioprotección aceptada por los investigadores, los profesionales y el público, la evidencia emergente del WHI ha tomado muchos años para ganar atracción.

Los estudios de terapia hormonal del WHI van a pasar a la historia como la espada que cortó los amarres de un barco con aires de suficiencia (los conceptos acerca de beneficios a largo plazo tan evidentes en los estudios observacionales), en las mareas embravecidas

de la incertidumbre. La seguridad de la TH fue objeto de escrutinio. El futuro de la TH se hizo oscuro y su presente se puso en duda.

El WHI claramente tiene el crédito de parar la práctica de prescribir TH para las mujeres de edad avanzada y para aquellas que tienen un alto riesgo de ECV, con la expectativa de conferir cardioprotección. La tragedia radica no en la falla de establecer implicaciones de cardioprotección, sino en la generalización exagerada de la relación de la TH con el riesgo coronario que salió a luz a través de esos estudios.

La extrapolación de los riesgos relacionados con la TH que fueron más pronunciados en las participantes relativamente mayores de los estudios de hormonas del WHI a las mujeres menopáusicas recientes y sintomáticas sanas, ha sido una desafortunada consecuencia que indudablemente ha contribuido al sufrimiento innecesario de muchas mujeres durante la transición menopáusica.

La práctica de la menopausia en la era pre-WHI. Más allá de la supuesta promesa inicial de los estrógenos como el elixir de la juventud, una expectativa no realista para cualquier medicación, la TH ha sido relacionada desde hace tiempo como una estrategia óptima del manejo de los síntomas vasomotores y otros síntomas relacionados con la menopausia.^{3,4,6}

Indudablemente, aún permanece como la más efectiva de las opciones terapéuticas para el manejo de la menopausia sintomática.⁶ Además, una cantidad considerable de datos observacionales se ha acumulado en décadas sugiriendo los beneficios más allá del control de los síntomas.

Efectos favorables de la TH sobre el esqueleto y beneficios sobre el sistema cardiovascular y neurocognitivo comenzaron a llamar la atención aunque casi siempre a través de estudios observacionales.

A la par esfuerzos traslacionales fueron revelando mecanismos mediante los cuales los estrógenos pueden conferir ventajas específicas. Pronto, estas relaciones asociativas fueron aceptadas como un paradigma de sus efectos y la TH aparecía cerca de parecer el elixir que una vez se había propuesto que era. Se produjo una

evolución de en la práctica de la medicina de la menopausia, y las mujeres postmenopáusicas fueron alentadas a considerar cada vez más la TH como una estrategia cardioprotectora. Aunque los riesgos relacionados con la TH de tromboembolismo y cáncer de mama fueron reconocidos en los años anteriores al WHI, estas preocupaciones fueron consideradas relativamente menores comparadas con los supuestos beneficios relacionados con la salud. Un amplio aumento de la prescripción de TH para prevención de enfermedad crónicas en mujeres de alto riesgo fue evidente en la era pre-WHI, y se alentó su uso aun en mujeres asintomáticas.

Después del WHI cambio el paradigma en el manejo de la menopausia. Hay incertidumbre acerca del perfil de seguridad de la TH después de la publicación de los resultados del estudio hormonal del WHI. Hubo una dramática disminución en las prescripciones de TH,⁷ y la TH fue relegada al final de una corta lista de agentes terapéuticos para aliviar los comunes, y para algunas incapacitantes, síntomas menopáusicos. Se redireccionaron esfuerzos para identificar estrategias no hormonales para el manejo de los síntomas relacionados con la menopausia; los siguientes años fueron testigos de una expansión de un arsenal de agentes terapéuticos ofreciendo variados grados de eficacia contra los síntomas menopáusicos mas comunes.⁶

Después de WHI—el reemergente pero cauteloso enfoque de la TH. Los esfuerzos para dar sentido a los divergentes hallazgos de los estudios observacionales y los estudios del WHI se han acelerado en los años recientes. Una sucesión de análisis del WHI y un examen de hallazgos adicionales de estudios observacionales en curso y estudios clínicos más pequeños^{8,12} han proporcionado una masa crítica de datos apoyando la hipótesis del tiempo de administración,^{5,6} un fundamento unificador que puede explicar la discrepancia observada entre los estudios observacionales y los estudios de intervención. Consistente con los principios de esta hipótesis de ventana de oportunidad, el análisis de los datos de los estudios hormonales del WHI provee un aumento de tranquilidad de seguridad cardiaca cuando la TH es iniciada cerca de la menopausia.^{2,11} Estos últimos hallazgos están en concordancia

con los datos observacionales en donde la TH fue usada predominantemente en mujeres sanas y sintomáticas.

Aunque las implicaciones cardioprotectoras de la TH, como ha sido sugerido por los estudios observacionales, y los efectos neutrales o adversos evidentes en el estudio *Heart and Estrogen/progestin*.

Replacement Study(HERS)¹³ y los estudios hormonales del WHI^{1,2} ambos pueden ser explicados por la hipótesis del tiempo de la administración, permanece la carga en la comunidad científica, de confirmación posterior de esta hipótesis. Muy esperado, por lo tanto, son los resultados de dos estudios randomizados controlados en curso, el estudio *Kronos Early Estrogen Prevention Study*¹⁴ y el *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)*,¹⁵ los cuales abordan de frente la hipótesis del tiempo de administración en términos de progresión de la arterioesclerosis (usando imaginología no invasiva) y función cognitiva.

Mientras tanto, la TH no debe ser iniciada con el expreso propósito de cardioprotección debido a sus otros riesgos, y el péndulo de la TH está llegando a parar en un punto menos extremo, Guiado por una mejor apreciación de los conceptos de riesgo absoluto y de valoración de riesgo basado en la edad de la mujer, el tiempo desde la menopausia, un perfil de riesgo individualizado, y la consideración de la modulación del potencial perfil de riesgo por diferentes formulaciones (por dosis, ruta y régimen), la práctica del manejo de la menopausia ha evolucionado del enfoque de que el tamaño de los huesos se adapta a todo de la era del pre-WHI a el paradigma actual que se enfoca en proporcionar estrategias a la medida para satisfacer las necesidades únicas de cada paciente individualmente.

Una epopeya. El WHI fue un histórico estudio que ha cambiado la práctica clínica y, últimamente, ha ayudado a conducirnos hacia una interpretación mas racional del lugar de la TH en el manejo de la menopausia. Aunque la TH no es apropiada para todas las mujeres postmenopáusicas, para las mujeres relativamente jóvenes y sanas quienes están cerca del proceso de la menopausia y están experimentando síntomas

significantes, el beneficio de la TH (p ej. control de síntomas y una mejoría global de la calidad de vida) probablemente exceda cualquier riesgo potencial. En el despertar del WHI, como clínicos, nos encontramos mejor, siendo mas familiarizados con el concepto de cuidado individualizado. Como investigadores clínicos, estamos educados, para ser conscientes de las fortalezas y limitaciones de diferentes tipos de investigación y más cautelosos acerca de la extrapolación de los hallazgos. Como una comunidad, estamos fortalecidos de ver como las mujeres son participantes más activas en la toma de decisiones acerca de su propio bienestar.

No se reportan conflictos de intereses.

Lubna Pal, MBBS, MRCOG, MS
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut
JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333.
2. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
3. American College of Physicians. Guidelines for counseling post-menopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:1038-1041.
4. Jacobs Institute of Women's Health Expert Panel on Menopause Counseling. Guidelines for Counseling Women on the Management of Menopause. Washington, DC: Jacobs Institute of Women's Health, 2000.
5. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002;53:605-619. 598
6. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2012 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-271.
7. Lukes A. Evolving issues in the clinical and managed care settings on the management of menopause following the Women's Health Initiative. *J Manag Care Pharm* 2008;14 (Suppl):7-13.
8. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
9. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-366.
10. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-2602.
11. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
12. Stram DO, Liu Y, Henderson KD, et al. Age-specific effects of hormone therapy use on overall mortality and ischemic heart disease mortality among women in the California Teachers Study. *Menopause* 2011;18:253-261.
13. Hulley S, Grady D, Bush T, 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.
14. Harman SM. Estrogen replacement in menopausal women: recent and current prospective studies, the WHI and the KEEPS [review]. *Gen Med* 2006;3:254-269.
15. ELITE: Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114517>. Accessed January 6, 2012.