Este boletín electrónico publicado por la NAMS analiza un importante artículo publicado recientemente

Resultados durante y después de la suspensión de la TH: una mirada amplia de los datos del WHI

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND HEALTH OUTCOMES DURING THE INTERVENTION AND EXTENDED POSTSTOPPING PHASES OF THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE RANDOMIZED TRIALS. JAMA. 2013;310(13):1353-1368.

Diferencias entre la iniciación de la terapia en mujeres menopaúsicas jóvenes y Viejas y entre TE y TEP son aclaradas

MANSON JE, CHLEBOWSKI RT, STEFANICK ML, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Son bien conocidos por los miembros NAM los resúmenenes de hallazgos anteriores de los brazos de estrógenos equinos conjugados EEC y acetato de medroxiprogesterona (AMP) y EEC solos suministrados por vía oral del estudio Women's Health Initiative (WHI) un estudio randomizado y controlado con placebo el cual reclutó a mujeres entre 50 y 79 años. Ahora, los investigadores han publicado un análisis de los resultados para los dos ensayos basados en largos seguimientos (mediana de 13 años) acumulativo con estratificación por edad. Entre las mujeres randomizadas asignadas al azar a EEC más acetato de medroxiprogesterona versus placebo, se observaron, durante la fase de intervención, elevaciones pequeñas en el riesgo pero estadísticamente significativo de cáncer de mama invasivo (RR, 1.24), accidente cerebrovascular (1.37), embolia pulmonar (1.98), así como reducciones en el riesgo de cáncer colorrectal (0.62), fractura de cadera (0.67), y diabetes -(0.81). Con la excepción del cáncer de mama, el riesgo alterado de estos resultados se atenuó durante la fase posterior a la intervención. Entre las mujeres asignadas al azar a EEC frente a placebo se observaron, durante la fase de intervención, elevaciones pequeñas pero estadísticamente significativas en el riesgo de accidente cerebrovascular (1.35), así como reducciones estadísticamente significativas en la fractura de cadera (0.67) y la diabetes (0.86), con el riesgo de estos resultados nuevamente atenuándose durante la fase posintervención.

En conjunto, la aleatorización para EEC se asoció con un riesgo significativamente menor de cáncer invasivo de mama (0.79).

Ni EEC + AMP ni EEC solos impactaron de manera significativa en la mortalidad por todas las causas durante o después de la fase de intervención. Las mujeres mayores de 50 a 59 años aleatorizadas a EEC solos tuvieron resultados significativamente más favorables para todas las causas de mortalidad y menos infartos de miocardio.

Comentario 1. El tratamiento hormonal sustitutivo (TH) sigue siendo el más eficaz para síntomas vasomotores, que son experimentados por más del 50% de las mujeres menopáusicas, con síntomas molestos que ocurren más probablemente en mujeres a finales de la perimenopausia y en la menopausia reciente. La duración media de estos molestos síntomas es mayor de 10 años[1].

Estas observaciones a largo plazo en relación con las participantes en los Ensayos de TH del WHI nos recuerdan que la relación beneficio-riesgo de la terapia hormonal (TH) para la menopausia es más favorable cuando estos se inician en las mujeres menopáusicas más jovenes

en lugar de las más mayores, y para estrógenos solos en comparación con la terapia estrógeno-progestina.

Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP
Profesor y Director Asociado Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad de Florida Colegio de Medicina - Jacksonville
Jacksonville, FL
NAMS Miembro de la Junta

Referencias

1. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duración de los sofocos de la menopausia y el riesgo asociado a factores. *Obstet Gynecol* 2011;117(5):1095-1104. El comentario del Dr. Kaunitz es una adaptación de un resumen que será publicado en el Journal Watch Women's Health.

Comentario 2. Aplaudimos a los autores de la publicación de estudio del WHI por la extensa actualización y la revisión tanto del brazo WHI EEC + MPA como del brazo del estudio del WHI EEC. Ahora que estos datos están disponibles, sería un momento excelente para hacer una revisión externa de variadas disciplinas clínicas para examinar los mismos detalles de los estudios que todavía están en duda, incluyendo el análisis de subgrupos. Por ejemplo, en el estudio EEC solos más del 80% de las participantes tenían histerectomía antes de los 49 años y la mitad se la realizaron antes de la edad de 40 años. Los datos para este grupo deben estar disponibles y analizarse por años desde la última menstruación. Esta información podría ofrecer apoyo adicional a la hipótesis de temporización. Las mujeres en el grupo de EEC solos actualmente colocado en la cohorte de 50 a 59 incluyen 83% de quienes fueron histerectomizadas antes de los 49 años. Un total de 39.8% de estas mujeres se fueron a la menopausia antes de los 40 años. Por lo tanto, estas últimas participantes estaban 10 o más años más allá de su último período. Analizando los resultados por años desde la última menstruación y no por grupo de edad podría fortalecer la hipótesis de temporización.

Del mismo modo, el estudio de EEC solos fue suspendido por el aumento en eventos trombóticos cerebrovasculares.

Sin embargo, el 53% de estas mujeres eran hipertensas al inicio del estudio. Sería informativo separar este grupo para comparar el 47% de mujeres normotensas con la mujeres hipertensas en cuanto a los riesgos de peligro de las enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. Esto es particularmente convincente dado que la hipertensión es una contraindicación relativa para la terapia de estrógeno por vía oral. Esto nos lleva a otra cuestión. Estudios de población grandes como estos son de gran valor desde un punto de vista de la salud pública global. Sin embargo, no se aplican a los individuos. De hecho, es un subanálisis que el clínico tiene que aplicar a cada paciente individual cuando evalúa el riesgo-beneficio.

La mujer con un alto riesgo para la pérdida el hueso puede no ser la misma mujer en riesgo para enfermedad cardiovascular. Este mismo concepto de revisión de subanálisis deberían aplicarse a la visión general de los resultados y los resultados de EEC- solos no se deben combinar con los resultados de EEC + AMP.

Son estudios separados con diferentes poblaciones con distintos grupos de placebo y deben ser analizados por sus variados resultados. Quizás las conclusiones generales para la terapia serían muy diferentes y más directamente aplicables a individualizar el tratamiento si este subanálisis fuera extensamente realizado y abierto a una revisión clínica más amplia.

Aquellos de nosotros que cuidan de la mujer menopaúsica agradecemos a los autores por la publicación de estos hallazgos. Es útil reconocer que a mayor edad la mujer menopáusica está en riesgo con la terapia hormonal.

Es igualmente alentador y debería ser destacado que la mujer menopáusica más joven está a más bajo riesgo con la terapia de estrógenos, e incluso cuando el riesgo de la paciente tratada es mayor que la de placebo, las razones de riesgo son muy pequeñas. Quizás deberíamos estar haciendo hincapié en que 9.900 mujeres por cada 10.000 tenían casi 7 años de una salud excepcional.

Lila E. Nachtigall, MD, NCMP
Profesor de Obstetricia y Ginecología
Escuela de Medicina de NYU
Nueva York, NY
Ex Presidente NAMS, 2000.

Comentario 3. El reporte de Mason y col. en JAMA nos da una exhaustiva visión de intervención y seguimiento posintervención (13 años en total) del WHI[1,2] y nos ayuda a poner en contexto, para médicos y pacientes, las diferencias de los hallazgos entre los estrógenos solos (TE) y estrógenos combinados con progestágeno (TEP) y que la edad hace la diferencia en el riesgo y resultados cuando se está tomando TH.

Los hallazgos son presentados por edad, por TE o TEP, y por tiempo desde la menopausia, lo cual hace el análisis detallado mucho más práctico para determinar el riesgo individual.

- La terapia hormonal permanece como una opción razonable para mujeres posmenopáusicas sintomáticas que quieren un alivio a corto plazo de sus fogajes, pero no debe ser usada para prevenir enfermedades crónicas en mujeres a ninguna edad, que en conjunto, los riegos incluyendo la enfermedad cardiaca y cáncer de mama sobrepasan los beneficios a no ser que se usen para aliviar los síntomas menopaúsicos moderados y severos.
- Las mujeres por debajo de los 60 años tienen los mayores beneficios y los menores riesgos.
- La TEP tiene más riegos que la TE, principalmente debido al aumento del riesgo de cáncer de mama y demencia en mujeres mayores de 65 años de edad.
- La TEP y TE aumentan el riesgo de ACV, eventos tromboembólicos venosos, cálculos biliares e incontinencia urinaria.
- Ambos disminuyen el riesgo de fracturas, diabetes y fogajes con mejoría de calidad de vida relacionada con la salud.
- Las mujeres con TE tienen un riesgo reducido de cáncer de mama y aquellas por debajo de la edad de los 60 años tienen una pequeña pero significante reducción de todas las causas de mortalidad y de infarto de miocardio.
- Las mujeres menopaúsicas sintomáticas de edades entre 50 y 54 años tenían «una sustancial reducción de los síntomas» cuando recibían tratamiento en ambos brazos del WHI comparados con el placebo.
- Las mujeres de 70 a 79 años de edad quienes tenían síntomas vasomotores de base en tratamiento en ambos brazos, tenían alto riesgo de ECV comparados con mujeres recibiendo pacebo, mientras las mujeres más jóvenes no.

Combinación TEP: Para 100 000 mujeres en TEP, Edades 50 a 59: 12 eventos adversos (EAs) más que el placebo. Edades 60 a 69: 22 EAs más. Edades 70 a 79: 38 Eas más.

Los estrógenos solos fueron más seguros: TE para 100 000 mujeres en TE, Edades 50 a 59: disminución de 19 EAs. Edades 60 a 69: disminución de 1 EAs. Edades de 70 a 79: aumento de 51 EAs. La terapia a corto plazo permanece útil para mujeres con molestos fogajes, particularmente antes de los 65 años de edad, con más beneficios vistos en usuarias de TE (mujeres histerectomizadas).

El uso de TEP o TE debe individualizarse basado la relación individual de riesgo-beneficio; tiempo de menopausia y grado de sintomatología.

A pesar de los beneficios, el uso a largo plazo de TEP para prevención de enfermedades crónicas no se justifica.

Nosotros toleramos menos el riesgo cuando se usa la medicina para prevenir la enfermedad que para el tratamiento de problemas. Sin embargo, para algunas mujeres la mejoría de la calidad de vida puede compensar los riesgos, particularmente en la mujeres más jóvenes y sanas.

Los productos transdérmico y progesterona micronizada pueden disminuir el riesgo comparados con los productos probados en el WHI (EEC 0.625 mg / AMP 2.5 mg). Debe tenerse cuidado en mujeres mayores con síntomas menopáusicos persistentes, en las que se encontró un riesgo aumentado de enfermedad cardiaca.

Para mujeres que no son candidatas a terapia hormonal, las opciones de tratamiento no hormonal puede ser útil. La FDA justamente ha aprobado 7.5 mg de paroxitina para tratamiento de los fogajes.

En estudios grandes randomizados doble ciegos se ha encontrado que otros SSRIs tales como escitalopram, SSNRs como desvenlafaxina y venlafaxina, y gabapentin alivian los fogajes en frecuencia e intensidad más que el placebo.

JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP
Professor of Obstetrics and Gynecology
Director Midlife Health University of
Virginia Health Center Charlottesville,
VA Past NAMS President, 2008

Referencias

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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(3):321-333.
2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. 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(14):1701-1712.

Comentario 4. Como muchos de Uds. yo gasto mucho tiempo y energía en el seguimiento de hallazgos y terapia hormonal en menopausia y aplicándolos lo mejor posible a mis habilidades para pacientes y practicantes.

Una de las frustraciones inherentes a estos esfuerzos, en la década anterior, ha sido tratar de estandarizar estos hallazgos de múltiples reportes de diversos resultados del WHI. Algunos reportes incluyeron riesgos absolutos y estratificación por edad y años desde la menopausia, mientras otros no. En algunos casos, como los datos evolucionaron, el riesgo relativo o significancia de un hallazgo particular cambió de publicación en publicación.

Eso ha mostrado cierto grado de disonancia en conferencistas en un mismo evento mostrando datos o valores diferentes, o inconsistencia en los reportes que hacen difícil sacar conclusiones consistentes para el asesoramiento clínico.

Hoy es un nuevo día. Este reporte del WHI por Manson y col. finalmente da una sumatoria clínica de los hallazgos del WHI con una presentación consolidada, consistente y coherente de los resultados de los ensayos clínicos del WHI, extendiéndose desde el reporte inicial, a través de 13 años de seguimiento acumulativos . Para nuestro beneficio –y el de aquellos que nos miran como guías– este reporte literalmente nos pone a todos en la misma página (o mejor páginas- el informe principal tiene 16 páginas de largo con densas tablas que se ven mejor con una lupa que con mis gafas de lectura; el suplemento, que es indudablemente complementario contiene otras 21 páginas).

Esta no es una lectura rápida, pero el tiempo de revisar el reporte línea por línea es indudablemente un tiempo bien invertido. Entonces Ud. puede ir alrededor del trabajo, ir más adelante: actualizar sus diapositivas en Power Point.

¿Qué debemos aprender de nuevo? Estos son unos de los puntos para mí más destacados:

- El riesgo de cáncer invasivo de mama con ECC+AMP permanece elevado durante la posintervención y el seguimiento acumulativo comparado con el grupo placebo. Esto tiene importantes implicaciones clínicas para la monitorización y el seguimiento del paciente.
- El riesgo de cáncer invasivo de mama con EEC solos fue significantemente menor en el seguimiento acumulativo (el total de fase combinadas). Esto es intrigante y lleva a preguntas como ¿Qué tan largo puede ser este beneficio inesperado de los EEC? ¿Puede persistir?
- Mientras el cáncer endometrial no aumentó ni disminuyó en el reporte inicial del 2002 del WHI, en el seguimiento acumulativo hubo un 33% de reducción en cáncer endometrial. Esta es una noticia tranquilizadora para mujeres que toman la misma fórmula hormonal como la estudiada en el WHI.

- Es de notar la persistente reducción del 19% del riesgo de fractura de cadera en el grupo de EEC + AMP durante el seguimiento acumulativo. De nuevo este es un beneficio anticipado de la terapia combinada, como efecto positivo de la TH en el hueso, que se espera disminuya rápidamente después de la suspensión.
- Un componente particular de ayuda es el detalle del riesgo absoluto y beneficios para las mujeres entre los 50 y 59 años de edad por 100 000 mujeres-años de tratamiento con EEC + AMP versus CEE solos. Estos números permiten una presentación consistente para mujeres que están considerando tomar TH y para los clínicos que la prescriben (se debería generar una nueva página de información al paciente por la NAMS).
- El perfil de seguridad divergente entre la terapia combinada y los EEC solos se confirma. Esto refuerza nuestra resolución de establecer modos adicionales de seguridad de protección endometrial.
- Mientras la reducción global del riesgo en mujeres mas jóvenes (50 a 59 años de edad) se destaca, especialmente en aquellas con terapia de EEC solos, el papel primario de la TH para el alivio de los síntomas más que para la prevención continúa siendo enfatizado. Al final del día, este reporte provee una resumen muy necesitado de la experiencia del WHI al momento. Como en el pasado, sin embargo, seamos conscientes de que esta actualización puede no ser el fin de la historia de la TH.

Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP
Clinical Professor of Medicine
School of Medicine
University of California, San Diego
La Jolla, CA Past NAMS President, 2009.