

**No se encontró un vínculo entre la terapia hormonal y las tasas de mortalidad por todas las causas o por causas específicas en Women Health Initiative. WHI 18 años después**

***A pesar de la tendencia a la reducción de la mortalidad en mujeres más jóvenes que recibieron terapia hormonal, los hallazgos no respaldan su uso en la prevención de enfermedades crónicas***

*Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al.; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2017; 318(10):927-938. Resumen. Los resultados de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI).*

Los estudios de estrógeno solo (ET) y estrógeno más progestina (EPT) se han publicado anteriormente, pero no se han centrado en la mortalidad por todas las causas y causas específicas.

Un estudio observacional de 27.347 mujeres posmenopáusicas (edad media al azar en el WHI, 63 años), utilizando los datos de los dos ensayos por separado y combinados, exploró el efecto del tratamiento durante un período de 5 a 7 años y luego, a los 18 años, realizó un seguimiento acumulativo. Las tasas de mortalidad se analizaron por grupos de edad de 10 años según el tiempo de aleatorización. Los datos estaban disponibles para más del 98% de las mujeres.

Durante el seguimiento acumulado de 18 años, ocurrieron 7.489 muertes: 1.088 durante la fase de intervención y 6.401 durante el seguimiento. La intervención fue TE por 7,2 años versus placebo o TEP por 5,6 años versus placebo.

La mortalidad por todas las causas fue del 27,1% en el grupo de terapia hormonal (TH) versus el 27,6% en el grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0,99; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,94-1,03); en la cohorte agrupada fue 0,94 (IC 95%, 0,88-1,01) en la cohorte TE y 1,02 (IC 95%, 0,96-1,08) en la cohorte TEP.

En la cohorte agrupada, la HR para la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) fue de 1,00 (IC 95%, 0,92-1,08) -8,9% para TH

versus 9,0% para placebo; la HR para la mortalidad por cáncer

total fue de 1,03 (IC 95%, 0,95-1,12) -8,2% con TH versus 8,0% para placebo; y para otras causas, la HR fue de 0,95 (IC del 95%, 0,88-1,02) -10,0% para la TH frente a un 10,7% para el placebo.

El análisis de grupos de edad de 10 años que comparan mujeres más jóvenes (de 50-59 años) con mujeres mayores (de edades comprendidas entre 70-79 años) en la cohorte agrupada mostró una proporción de HR nominales para todas las causas de mortalidad de 0,61 (IC 95%, 0,43-0,87) durante la fase de intervención y 0,87 (95% CI, 0.76-1.00) durante el seguimiento acumulado de 18 años.

**Comentario.** Un nuevo análisis a largo plazo del WHI confirma la recomendación de la Declaración de Posición de la Terapia Hormonal 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) que para mujeres de 60 años o menos y dentro de 10 años de inicio de la menopausia, la TH es segura y efectiva para el tratamiento de los sofocos, los sudores nocturnos y los trastornos del sueño asociados con la menopausia y reduce la pérdida ósea y el riesgo de fractura.<sup>1</sup> El nuevo análisis no encontró mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa a largo plazo o muerte por ECV o cáncer para mujeres que inician TH a cualquier edad. Además, el nuevo análisis de 18 años de seguimiento acumulativo encontró una tendencia hacia la reducción de la mortalidad en mujeres

más jóvenes (de 50 a 59 de edad) que recibieron TH y efectos neutros en mujeres mayores (entre 60 y 79 años). A pesar de los resultados alarmantes publicados inicialmente en 2002 sobre mayor riesgo de ECV, cáncer de mama, accidente cerebrovascular y demencia,<sup>2</sup> el hallazgo general y tranquilizador fue que no hubo asociación entre TH y todas las causas de mortalidad durante el período de tratamiento o el seguimiento a largo plazo de estos ensayos. El análisis informó 7.489 muertes durante el seguimiento acumulado de 18 años de intervenciones en los ensayos EPT y ET más posintervención extendida en las fases de los dos ensayos).

Cuando fueron examinados por grupos de edad de 10 años, los resultados de mortalidad fueron más favorables en mujeres más jóvenes que recibieron TH (de 50 a 59 años) en comparación con las mujeres de 60 a 79 años, en quienes no se observó ningún efecto sobre las tasas de mortalidad.

Para los ensayos combinados, durante los 5 a 7 años de tratamiento, las tasas de mortalidad de las mayores (de 50 a 59 años) fueron un 30% más bajas para las mujeres aleatorizadas para recibir TH en comparación con las aleatorizadas para recibir placebo. Después de 18 años acumulados de seguimiento, que incluyó 10 a 12 años de seguimiento después de suspender la TH, las diferencias por grupo de edad disminuyeron y ya no eran estadísticamente significativas y la mortalidad general y las tasas y muertes por ECV y cáncer fueron neutrales en mujeres que recibieron TH.

Mortalidad por demencia y muertes por enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia eran significativamente más bajas con TE que con placebo durante 18 años de seguimiento, pero fueron neutrales con el uso de TEP. De acuerdo con este análisis, un hallazgo clave de este ensayo fue que no hubo asociación entre TH y la mortalidad por cualquier causa, ya sea durante el período de tratamiento (5-7 años para los ensayos) o durante el seguimiento acumulado a largo plazo.

Un editorial en JAMA que acompaña los resultados del estudio establece: «Los datos presentados por Manson et al. son totalmente compatibles con la declaración de posición so-

bre la terapia recientemente publicada (2017) por la North American Menopause Society, y dichos datos son bienvenidos con la hormona a los conocimientos actuales sobre administración de terapia hormonal».<sup>3</sup>

Estos nuevos hallazgos brindan apoyo para la Declaración NAMS 2017, Hormone Therapy Position, que respalda el uso de TH para mujeres recientemente menopáusicas. Los beneficios exceden los riesgos para la mayoría de las mujeres que inician TH siendo menores de 60 años o dentro de los 10 años de inicio de la menopausia y que necesitan alivio de los fogajes, los sudores nocturnos y la interrupción del sueño; en efecto, la TH puede mejorar su calidad de vida y productividad en el trabajo y disminuir la asistencia sanitaria y los gastos asociados con los síntomas de la menopausia no tratados. No obstante, los hallazgos no apoyan el uso de TH para el largo plazo y prevención de enfermedades cardiovasculares u otras enfermedades crónicas, ni los resultados de este estudio pueden extrapolarse a formulaciones más nuevas de TH.

La individualización de la terapia sigue siendo el principal objetivo para determinar el tipo más apropiado, dosis, formulación, ruta de administración y duración en las mujeres menopáusicas sintomáticas o aquellas en alto riesgo de fractura que eligen tomar TH. Dosis más bajas, formulaciones más nuevas que lo probado en el WHI, incluida una opción libre de progestágeno para mujeres con útero, y muchas opciones transdérmicas con potencial de menor riesgo de coágulos sanguíneos o ACV proporcionan maneras para individualizar la terapia y minimizar los riesgos, además de proporcionar muchos beneficios a las mujeres que necesitan TH.

JoAnn V Pinkerton, MD, FACOG, NCMP  
NAMS Executive Director Marla  
Shapiro, CM, MDCM, CCFP, MHSc,  
FRCP, FCFP, NCMP  
NAMS President tomar HT.

## Referencias

1. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7):728-753.

2. 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.
3. McNeil M. Menopausal hormone therapy: understanding long-term risks and benefits [editorial]. JAMA. 2017; 318(10):911-912.