

POSICIÓN DE ALGUNAS SOCIEDADES ANTE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO WHI

Por considerarlo de trascendencia histórica en la TRH, además de ser de utilidad en la orientación académica para el personal de salud involucrado en el manejo de la menopausia y específicamente en la Terapia de Reemplazo Hormonal, TRH, transcribimos el comunicado de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Menopausia, FLASCYM, y el documento de la Asociación Americana de Gineco-Obstetras, ACOG.

POSICIÓN DE LA FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES DE MENOPAUSIA FLASCYM

Comunicado del Comité Ejecutivo de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia, FLASCYM

El Comité Ejecutivo de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia ve con suma preocupación los resultados del estudio Women Health Initiative (WHI), por lo que considera pertinente pronunciarse ante el cuerpo médico latinoamericano y las pacientes usuarias de la TRH por lo precipitado en dar resultados del estudio que no modifica significativamente la morbilidad conocida y que sugiere que los beneficios siguen siendo mayores que los riesgos en la salud de la mujer.

A nadie escapa que la expectativa y la calidad de vida de las usuarias de TRH en América Latina ha sido evidente y que hoy por hoy se ha logrado que la morbilidad a corto, mediano y largo plazo de la mujer en el período del climaterio haya disminuido.

El estudio WHI es un estudio prospectivo aleatorizado y placebo controlado que involucra 16.000 mujeres, quienes fueron asignadas a diversos grupos de tratamiento: estrógenos solos, estrógenos más progestágenos, dieta baja en grasas y suplementación con calcio y vitamina D. Cuando fue planteado el estudio era para examinar los efectos en la prevención primaria de la enfermedad coronaria y fracturas de

cadera, así como también evaluar cáncer de mama y colorrectal, asociado a la TRH, este estudio fue planificado para ocho años de seguimiento y fue suspendido anticipadamente (5,2 años). El informe preliminar del mismo, que apareció publicado en JAMA, julio 17, 2002, Vol. 288 No. 3,32, se refiere a 16.608 mujeres sanas, entre 50 y 79 años de edad (promedio 63 años). 8.102 mujeres recibieron tratamiento con estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona (combinación hormonal mayormente usada en EU), al mismo tiempo 8.102 mujeres recibieron placebo, el estudio fue suspendido, debido a los siguientes incrementos de riesgos relativos:

- Enfermedad cardiovascular 29%

- Enfermedad vascular cerebral 41%

- Cáncer mamario 26%

- Enfermedad tromboembólica y una reducción en el riesgo de fracturas de cadera 24% y cáncer colorrectal 37%, al hacer un análisis de los riesgos individuales antes mencionados, son los siguientes:

Eventos	Estrógeno+Progestá	Placebo
- Coronarios	37	
- EVC	29	30
- Ca de mama	38	21
- Trombosis venosa	34	30
- Ca. colorrectal	10	16
- Fractura de cadera	10	15
- Ca endometrial	5	6
- Muertes	52	53

Los resultados nos indican que por 10.000 mujeres que tomaron tratamiento con TRH durante un año, comparado con las mujeres que tomaron placebo:

- 8 mujeres más pueden desarrollar cáncer de mama
- 7 mujeres más pueden desarrollar eventos coronarios
- 8 mujeres más pueden desarrollar enfermedad vascular cerebral
- 8 mujeres más pueden desarrollar embolia pulmonar
- 6 mujeres más pueden desarrollar Ca. colorrectal
- 5 mujeres más pueden desarrollar fractura de cadera

Análisis

1. El Instituto Nacional de salud de los EU menciona que en el tratamiento a corto plazo de los síntomas, los beneficios superan a los riesgos relativos, ya que éstos se vuelven relevantes después de los 4 años de terapia, casuística descrita anteriormente. Debe hacerse énfasis que el riesgo de enfermedad cardiovascular, sobre el riesgo previsto, es decir que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta 29% no sobre el total de mujeres que reciben tratamiento, sino sobre el número de mujeres que posiblemente tendrán un evento cardiovascular del total de pacientes de este grupo.

2. El estudio tiene limitación ya que únicamente se analizó TRH estrógenos conjugados más acetato de Medroxiprogesterona por vía oral, sin embargo, estudios con el uso de otras terapias de reemplazo hormonal y vías de administración, usadas en otros países del mundo y que también han efectuado estudios serios, han demostrado los beneficios contra riesgos.

3. Estudios consistentes como HERS y PEPI han demostrado reducción de las lipoproteínas de baja densidad y beneficio sobre los triglicéridos.

4. Afirmamos que el riesgo relativo de incremento de cáncer de mama es aplicable a toda población estudiada, sin embargo el riesgo individual es muy bajo, menos del 1% por año (0,07%). También debe mencionarse que el tiempo de una lesión cancerosa de mama, de un centímetro, requiere evaluación de 10 años aproximadamente, por lo que lo reportado en el estudio WHI, en los primeros cuatro años de investigación, puede ser que fue estimulada por la TRH; por otro lado, no reporta cambios significativos de cáncer mamario in situ.

5. Reafirmamos que la morbilidad de la mujer en edades de 50 a 79 años sobre cáncer de mama es considerable con o sin tratamiento con TRH, desconociendo la edad de las mujeres estudiadas en el estudio WHI, ya que a mayor edad mayor probabilidad de cáncer de mama.

6. En el grupo de estudio de mortalidad, de las que toma-

ban TRH y placebo, por enfermedad cardiovascular, tromboembolia y oncológica no aumentaron.

7. Es importante recalcar que el grupo de estudio, sólo con estrógenos, continúa y no ha evidenciado riesgos de las enfermedades que nos preocupan.

Conclusiones

1. Recomendamos a todos los miembros de FLASCYM y no miembros involucrados en la salud de la mujer climática, mucha cordura en el análisis de los resultados de la publicación de WHI, tanto en JAMA como en los divulgados por los medios de comunicación, de los datos a la prensa internacional en la conferencia a la misma, que no publicó los datos estadísticos analizados, causando pánico tanto en médicos como en pacientes.

2. Que los datos revelados en el estudio WHI ya eran de dominio de los médicos dedicados a la salud de la mujer climática, por lo que fueron tomados los mismos con reserva y análisis, con el objetivo de enriquecer sus conocimientos, por lo que reafirmamos la importancia del seguimiento de las pacientes con TRH y el análisis científico a las futuras usuarias, a quienes se les debe no sólo dar información veraz, sino resolverles sus dudas.

3. Que los datos obtenidos revelan la morbilidad de la Terapia Hormonal Estrógenos -Progestágenos, no así los estrógenos solos, ya que las pacientes en el mismo estudio WHI continúan el estudio, evidenciando los beneficios de los estrógenos, sin embargo consideramos que no debe perderse de vista el tipo de estrógenos y las vías de administración que han sido suficientemente estudiados en diferentes partes del mundo. Los estrógenos conjugados equinos han demostrado en estudios efectuados en EU beneficios a la mujer climática, esto lo demuestra el mismo estudio WHI.

4. Reafirmamos como FLASCYM, que el estudio WHI que nos ocupa, es un estudio serio, que estaremos analizando fuera de toda intención comercial.

5. Los hallazgos publicados en WHI no se aplican a pacientes histerectomizadas, sugerimos que cuando el riesgo supere los beneficios o esté contraindicada la TRH, deben buscarse alternativas terapéuticas para el tratamiento y seguimiento de la paciente.

6. Sugerimos a todos los médicos que a las pacientes que se encuentran con TRH por más de cuatro años, sean sometidas a evaluación clínica y serán ellos los médicos tratantes, los que definan los riesgos y beneficios, y orienten a sus pacientes para continuar la misma, si no hay una contraindicación.

7. Las enfermedades cardiovasculares deben ser evaluadas fuera del contexto de TRH, ya que ésta es eminentemen-

te preventiva al actuar favorablemente entre otras sobre el perfil de lípidos, por lo que no debe ser prescrita para tratamiento de eventos cardiovasculares.

Dado en la sede de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia, FLASCYM, en la ciudad de Guatemala, a los doce días del mes de agosto de dos mil dos.

Dr. Luis R. Hernández Guzmán

Presidente de FLASCYM

Dr. Julio Luis Pozuelos V. Tesorero de FLASCYM

Dr. Rolando Figueroa Anzueto

Secretario de FLASCYM

POSICIÓN DEL COLEGIO AMERICANO DE OBSTETRASY GINECÓLOGOS (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIAN AND GYNECOLOGISTS, ACOG). AGOSTO 9 DE 2002

El 9 de julio de 2002 el Instituto Nacional de Corazón y Pulmón (NHL) y el Instituto de Sangre del Instituto Nacional de Salud (NIH) anunciaron que fue suspendido el brazo del estudio Women's Health Initiative (WHI) que evaluaba el uso de la combinación de estrógenos y progestinas en las mujeres posmenopáusicas I. Este brazo del estudio WHI, un ensayo randomizado controlado con placebo, investigaba el efecto del uso de la TRH en mujeres posmenopáusicas sanas con útero intacto. Después del último reporte de datos, el comité de monitoría de seguridad de los datos del estudio concluyó que el riesgo del uso de la terapia combinada de TRH en esta población de estudio, excedía el de los beneficios.

Análisis del estudio

Éste es el primer estudio riguroso randomizado controlado con una población suficientemente grande para investigar la relación entre TRH y el riesgo de ECV y otros eventos vasculares, cáncer de seno, fracturas y otros objetivos de salud. El estudio intentó medir el efecto sobre los síntomas vasomotores. En el momento, este estudio es el más grande, más válido desde el punto de vista estadístico, y bien analizado que evalúa el uso de la TRH en mujeres posmenopáusicas sanas.

Es importante anotar que los resultados de este brazo del estudio WHI corresponden sólo a mujeres tomando la combinación de EEC 0,625 mg/día y AMP 2,5 mg/día (Prempro) y las conclusiones pueden ser aplicadas razonablemente sólo a esta formulación. No es claro si esos efectos reportados son similares para otros regímenes de reemplazo hormonal que difieran en dosis, preparación o método de administración (por ej. transdérmicas). Sin embargo, otros análisis observacionales indican que debemos ser cautos para diferentes preparaciones, y su seguridad no debe ser asumida en la ausencia de datos concluyentes. Por lo tanto, todas las mujeres tomando TRH deben ser conscientes del riesgo aumentado, en particular aquellas que toman combinaciones de estrógenos y progestinas.

El brazo del estudio WHI con sólo estrógenos en mujeres que han sido histerectomizadas previamente se está continuando sin que se informe un aumento de riesgo de cáncer de mama. El comité de datos de seguridad del estudio continuará revisando los datos cada 6 meses.

Análisis estadístico

El análisis estadístico actualizado del estudio WHI parece fuerte y válido. Este ensayo randomizado es el más robusto es-

tudio epidemiológico hasta la fecha de los efectos de la terapia combinada de estrógenos y progestina, de forma continua sobre la enfermedad cardiovascular y el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas sanas. Los siguientes puntos acerca de los resultados informados son importantes de resaltar.

Se ha expresado preocupación por el hecho de que una proporción grande de mujeres suspendieron la ingestión de la terapia de reemplazo combinada durante el período del estudio. Sin embargo, las tasas de suspensión de la medicación en el estudio fueron similares para las mujeres tomando la terapia combinada y las que tomaban placebo (42% vs. 38%). Esta tasa de suspensión también es similar a la vista en la población general a quienes se prescribe la TRH, y por las anteriores razones no afecta la precisión del análisis.

También ha habido preocupación de que la mayoría de las mujeres prescritas con TRH están entre 50-59 años de edad, pero solamente el 33% de las participantes del estudio estaban en ese rango de edad. Los resultados reportados son aplicables a este grupo, y los autores del estudio están realizando análisis posteriores de subgrupos que pueden clarificar los riesgos y beneficios de una cohorte más joven.

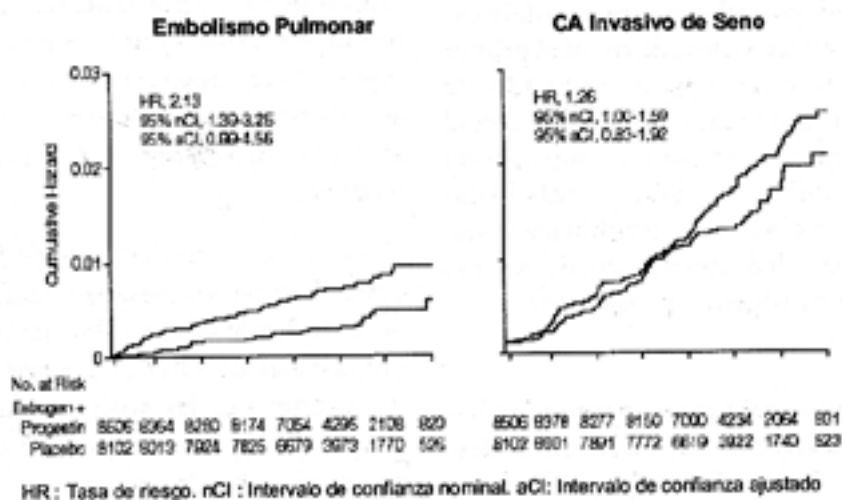
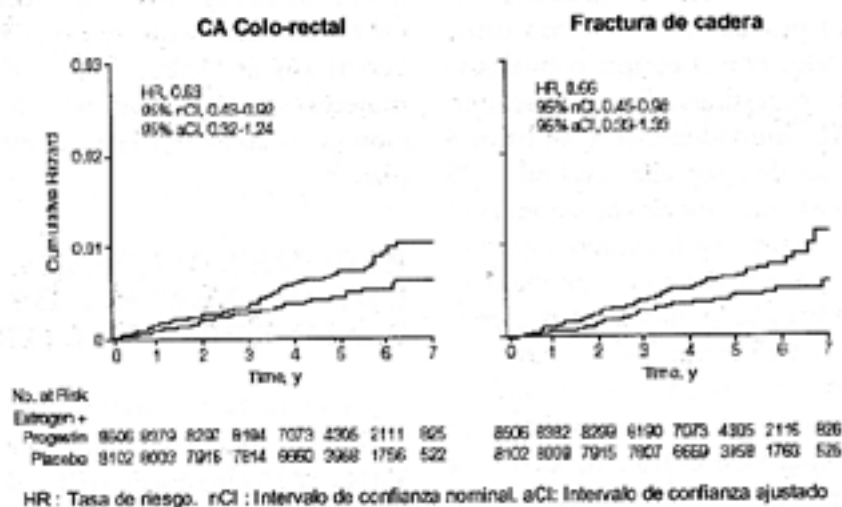
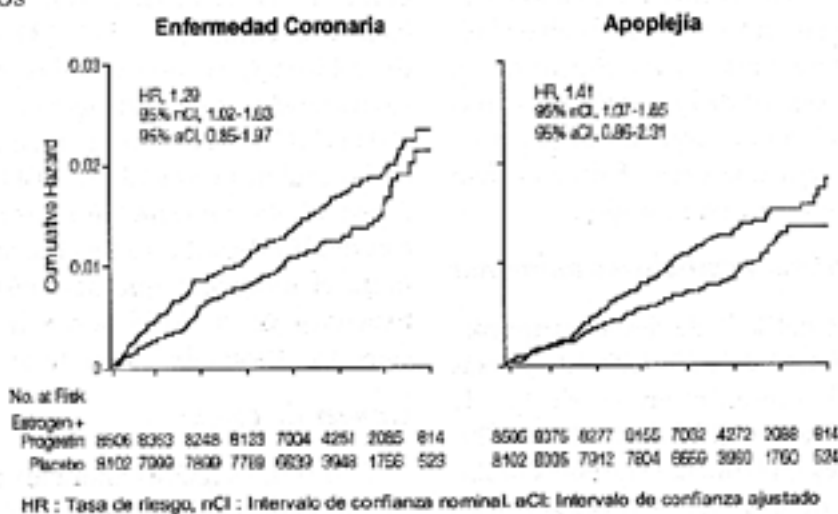
Aunque la edad media de las participantes (63 años) también ha sido cuestionada, las mujeres fueron reclutadas en grupos de edad balanceada alrededor de 50-59 años, y 70-79 años. Este balance entre edades fue similar en ambos grupos de tratamiento y placebo, y hubo un amplio porcentaje de mujeres en el grupo de menores de 60 años para hacer comparaciones válidas. Este subgrupo de mujeres entre 50-59 años es aun la cohorte más grande de mujeres en esta edad que ha sido estudiada en un ensayo randomizado de TRH.

Resultados

Enfermedad cardiovascular

El estudio WHI no mostró beneficios para la prevención de enfermedad cardíaca coronaria ECC como el principal objetivo medido, y de hecho mostró un aumento pequeño pero significativo de riesgo de eventos coronarios para las mujeres que tomaban la terapia combinada de estrógenos y progestinas. Las mujeres tomando la terapia combinada tenían un 22% de riesgo aumentado de ECV, incluyendo un aumento del 29% de ECC, RR 1,29 (IC 95%, 1,02-1,63). Aunque el riesgo aumentó el uso de estrógenos y progestágenos, el aumento del riesgo absoluto individualmente en las mujeres es pequeño, estimado en 7 eventos más de ECC (37 vs 30) por 10.000 mujeres/año, y este riesgo es acumulativo en el tiempo. Es-

Figura 1. Estimados de Kaplan – Meyer de Riesgos Acumulativos para Resultados Clínicos Seleccionados



tudios observacionales previos han sugerido beneficio cardiovascular en mujeres tomando TRH. Sin embargo, el efecto positivo visto en mujeres en TRH en esos estudios anteriores ahora parece ser debido a algunas otras características en el grupo de estudio, en particular la posibilidad de que aquellas que decidieron tomar TRH estaban en general, más sanas.

Cáncer de mama

Los resultados de este estudio prospectivo randomizado confirman la tendencia observada en investigaciones previas de un aumento del riesgo de cáncer de mama en las usuarias de TRH. Basados en los resultados del estudio WHI, hay un aumento del 26% de cáncer invasivo de mama con la terapia combinada de estrógenos y progestinas (RR 1,26 IC 95%, 1,00-1,59). La tasa de cáncer de mama en la población estudiada aumenta en el tiempo a una tasa más rápida de lo que se podría explicar por el avance en la edad de la mujer solamente. Es importante anotar que aunque el riesgo individual para cáncer de mama es pequeño, estimado en 8 nuevos casos adicionales (38 versus 30) por 10.000 mujeres/año, el impacto en la perspectiva de la salud pública es significativo, y el riesgo es acumulativo a través del tiempo.

Los investigadores ilustran los resultados en gráficas de Kaplan-Meier del riesgo acumulativo (Figs. 1-2-3). La divergencia de las curvas de Kaplan-Meier para cáncer de seno entre los grupos de intervención y placebo después de 4 años de seguimiento muestran un aparente aumento clínico de la presencia de cáncer de mama en las mujeres que toman la terapia combinada de estrógenos-progestinas. No se puede inferir de estas muestras de riesgo acumulativo, sin embargo, que algún período del uso de la terapia combinada sea absolutamente segura y no tenga impacto en el desarrollo de cáncer

Figura 1. Estimados de Kaplan _ Meyer de Riesgos Acumulativos para Resultados Clínicos Seleccionados de mama en los primeros 4 años de tratamiento. El cáncer de mama toma varios años para desarrollarse y en este ensayo se vuelve clínicamente aparente a los 4 años. Por lo tanto, los efectos biológicos de los estrógenos en el crecimiento del tumor son importantes de considerar, puesto que esos efectos no han sido determinados en este estudio.

Apoplejía cerebral y embolismo pulmonar

Un aumento del 41% de riesgo en apoplejía cerebral (RR 1,41. IC 95% 1,07-1,85) y más del doble del aumento en el riesgo de embolismo pulmonar (RR 2,13 IC 95%, 1,39-3,25) en mujeres que toman la terapia combinada continua de estrógenos-progestinas en el estudio WHI comprueban hallazgos de investigaciones previas. Y, como con otros riesgos reportados con la terapia combinada de estrógenos-progestinas, el riesgo absoluto para las mujeres individualmente es

bajo: 8 casos adicionales de apoplejía cerebral y (29 versus 21), y 8 casos adicionales de embolismo pulmonar (16 versus 8) por 10.000 mujeres/año. Sin embargo, este riesgo es acumulativo. El riesgo elevado de la apoplejía cerebral en el grupo de intervención terapéutica aparece en el segundo año del estudio, y continúa a través de los 5 años y no se puede explicar por riesgos como hipertensión arterial, edad, raza o grupo étnico, que es similar en ambos grupos. Es importante resaltar que en el uso de anticonceptivos orales el aumento del riesgo de eventos tromboembólicos en el primer año de uso es a menudo el resultado de predisposición genética, y disminuye con el uso continuado. En contraste, el aumento del riesgo de apoplejía cerebral y embolismo pulmonar parece ser una combinación del aumento de la edad con el uso de terapia combinada de estrógenos-progestinas.

Fracturas

Los resultados del estudio apoyan los hallazgos de investigaciones previas que muestran una disminución del riesgo de fracturas vertebrales y otras fracturas osteoporóticas, con el uso de la TRH. La tasa de fracturas de cadera se redujo en un 34% (RR 0,66 IC 95% de 0,45-0,98) en este estudio, confirmando los beneficios de los estrógenos y progestinas en la DMO2. Hubo menos fracturas de cadera en las mujeres tomando la TRH combinada, 5 por 10.000 mujeres/año (10 versus 5). El estudio WHI es el estudio clínico más grande hasta el momento que demuestra el efecto protector de la TRH sobre la fractura de cadera y el total de las fracturas.

Cáncer de colon

El estudio sugiere beneficios en la prevención de cáncer colorrectal con la terapia combinada de estrógenos-progestinas. El análisis del estudio indica que hay 6 casos menos (10 versus 16) de cáncer colorrectal por 10.000 mujeres/año. El mecanismo de esta interacción no es claro, pero parece biológicamente plausible.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)

Es importante enfatizar que este estudio WHI fue solamente para una fórmula de TRH (0,625 mg/día de EEC y 2,5 mg/día de AMP), y los resultados sólo son aplicables a este esquema. La posibilidad de extrapolar los resultados a otros esquemas es limitada. Las siguientes recomendaciones están basadas en la revisión del panel de expertos de la ACOG apoyados en los mejores datos disponibles al momento.

La decisión acerca del uso de TRH requiere evaluación de los riesgos-beneficios de cada mujer individualmente. Para las mujeres usuarias actuales de TRH es importante reafirmar

las razones por las cuales están tomando la terapia y evaluar los riesgos-beneficios potenciales, y las alternativas.

En el pasado, usuarias a corto plazo fueron definidas generalmente como las que usaban TRH durante 5 años o menos, la mayoría a menudo fueron formuladas para tratar síntomas agudos. No hay datos en este estudio para establecer claramente qué constituye un lapso seguro de uso a corto plazo. Un aumento de la incidencia de cáncer de mama aparece después de 4 años de uso, pero la influencia del uso de estrógenos y progestinas continuos sobre el cáncer de mama no es claro después aun de un año de uso, debido a la biología del cáncer de mama.

A las mujeres que toman TRH para el manejo de los síntomas vasomotores deberían aconsejarse usar la terapia por el menor tiempo posible y el uso de las dosis más bajas. El uso a largo plazo de la terapia continua de estrógenos-progestinas debería ser descontinuado en las mujeres sintomáticas. A las pacientes interesadas en el uso de TRH a largo plazo, debe explicárseles acerca de los riesgos y beneficios de su uso y acerca de las alternativas disponibles. Después de la información, las mujeres que deseen continuar tomando TRH para mejorar su bienestar pueden hacerlo después de asegurar que conocen los riesgos potenciales. Además, en una mujer con útero intacto, cambiar la terapia combinada estrógenos-progestágenos por estrógenos sin oposición no es recomendable, debido al aumento del riesgo de cáncer endometrial³. Las mujeres que escogen continuar la TRH para beneficios en la calidad de vida, deben reevaluar la necesidad de TRH periódicamente. Si ellas deciden continuar debe aconsejárseles el uso de la dosis más baja posible.

La TRH ha mostrado ser la más efectiva para el tratamiento del alivio de los síntomas vasomotores incluyendo los fogajes⁴. Para las pacientes que deciden no usar la TRH, las alternativas no hormonales tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clonidina, o Bellergal-S pueden ser útiles⁵. Otros agentes tales como Cohosh Black se han propuesto; sin embargo, hay datos conflictivos con los resultados de su efectividad, y el perfil de seguridad no se ha establecido.

Basados en los datos del WHI, la terapia de estrógenos-progestinas combinadas no se recomienda más para prevención de enfermedad cardiovascular; y si se ha prescrito anteriormente con ese propósito, debe descontinuarse. De hecho, el riesgo de ACV y embolismo pulmonar parece aumentarse dentro de los primeros dos años del estudio. Las alternativas para mejorar la salud cardiovascular, incluyendo las modificaciones en el estilo de vida tales como dejar de fumar y bajar de peso, deben indicárseles a todas las mujeres. El uso de medicación para bajar el colesterol como las estatinas, y la necesidad para tratar la hipertensión deben evaluarse en cada paciente individualmente. Para pacientes con osteoporosis, otras terapias preventivas como los bisfosfonatos y los modulares selectivos de los receptores estrogénicos están disponibles. Sin embargo, para mujeres a riesgo de osteoporosis que además

tienen síntomas vasomotores, la TRH puede ser de beneficio.

Para síntomas genitourinarios asociados a la menopausia, los estrógenos y progestinas han mostrado ser benéficas. Las vías alternas para administrar los estrógenos, como las cremas, tabletas y anillos vaginales son usualmente efectivos. Aunque esas vías de uso no aumentan los estrógenos sistémicos apreciablemente, hay pocos datos acerca de la seguridad del uso a largo plazo de dichas alternativas.

Para mujeres con historia de cáncer colorrectal, el riesgo-beneficio para el uso de terapia combinada estrógenos-progestinas no es muy claro. Mientras parece ser benéfico con el uso de hormonas, el estudio no parece ser lo suficientemente robusto para recomendar su uso solamente para prevención de cáncer colorrectal. Adicionalmente el tamizaje periódico de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible o colonoscopia pueden ayudar a prevenir el cáncer colorrectal identificando pólipos que pueden ser removidos antes de que se vuelvan cancerosos.

El estudio WHI no evalúa las posibles indicaciones cognitivas para TRH tales como la prevención de enfermedad de Alzheimer, o problemas de comportamiento. Otros estudios para esas indicaciones no son conclusivos.

Un apropiado seguimiento para los pacientes que escogen la TRH también es importante. Evaluación periódica de la necesidad de TRH se recomienda al menos en una visita anual o más frecuente si está indicada.

La paciente debe usar la dosis más baja posible de TRH para aliviar los síntomas. Algunos datos limitados sugieren que los efectos adversos de la TRH pueden estar relacionados con la dosis⁶. Además, las pacientes pueden tener menos efectos adversos con la discontinuación del uso de dosis bajas.

Para mujeres que planean discontinuar el uso de terapia hormonal, no hay datos definitivos para dirigir el proceso. En la suspensión abrupta o en la disminución gradual, algunos pacientes pueden desarrollar síntomas vasomotores y tienen que reanudar la medicación. Los médicos deberían estar atentos a que cuando suspendan la TRH, las mujeres pueden experimentar sangrado vaginal, que muchas veces es abundante. Si los síntomas recurrentes, se debe considerar una suspensión gradual.

Glosario

Riesgo absoluto. La probabilidad observada o calculada de un evento en una población bajo estudio⁷.

Intervalo de confianza IC. Describe el rango en el cual el valor medido se supone que cae dentro de una probabilidad específica. En general, entre más amplio el índice de confianza menos preciso el estimado⁸.

Intervalo nominal de confianza. La tradicional forma de presentar los intervalos de confianza, usados para describir la variabilidad en los efectos estimados. Para un 95% nominal de intervalo de confianza, hay un 5% de probabilidad de que este intervalo no incluya el valor verdadero I.

Intervalo de confianza ajustado. Un intervalo de confianza que es modificado teniendo en consideración los factores que causan error en el estimado. Dos correcciones se incorporaron: la corrección de Bonferroni, que determina la comparación de enfermedades múltiples, y la corrección O'Brien-Fleming, que corrige el análisis sobre el tiempo. Esos ajustes están designados para asegurar que hay un 5% de chance que cualquiera de esos intervalos excluyen el verdadero valor. Debido a que ambos ajustes fueron usados simultáneamente, el intervalo de confianza es más amplio. Este abordaje resulta en conclusiones más conservadoras con relación a las diferencias actuales entre los grupos I.

Índice global. Una sumatoria de todos los eventos que fueron específicamente monitorizados al considerar que eran de interés: ECC, ACV, embolismo pulmonar, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer colorrectal, fracturas de cadera, y muerte por otras causas. Por frecuencias simples, esos fueron computados como el número de mujeres que han tenido uno de esos eventos. Por análisis del tipo de supervivencia, la respuesta de cada mujer fue el tiempo entre la randomización al primero de uno de esos eventos I.

Relación de peligro (riesgo relativo). Medida teórica del número de casos nuevos que ocurren por unidad de tiempo-población, v. gr. Persona-año a riesgo.

Método de Kaplan-Meier. Método estadístico usado en análisis de supervivencia para estimar la probabilidad de experimentar un evento, tal como morir, a diferentes tiempos durante el estudio.

Estudio observacional. Estudio epidemiológico que no incluye ninguna intervención experimental o de otro tipo. Este estudio puede ser uno en el cual la historia natural es observada para cambios o diferencias en una característica estudiada en relación con los cambios o diferencias en otra(s), sin la intervención del investigador7.

Ensayo randomizado controlado. Experimento clínico en el cual los sujetos son prospectivamente aleatorizados a recibir (tratamiento) o a no recibir (control) una terapia o intervención.

Dentro de los límites de variaciones al azar, la localización aleatoria debería hacer el grupo experimental y el control similares al inicio de la investigación y asegurar que juicios o prejuicios personales del investigador no influyen en la aleatorización. Los ensayos randomizados y controlados son vistos generalmente como los más rigurosos métodos científicos para comprobar

una hipótesis en la medicina basada en la evidencia7.

Riesgo relativo. La relación de la tasa de enfermedad o muerte entre los expuestos a un factor de riesgo, comparada con el riesgo de los no expuestos. Alternativamente, la relación de la tasa de incidencia acumulativa en los expuestos al índice de tasa acumulativa en los no expuestos. Si el riesgo relativo está por encima de 1,0, entonces hay una asociación positiva entre la exposición a la enfermedad; si es menos de 1,0 hay una asociación negativa7.

Referencias

1. 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: 321-33.
2. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1996; 276: 1389-96.
3. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1996; 275: 370-75.
4. Canadian menopause consensus on menopause and osteoporosis. J Obstet Gynaecol Can 2001; 23: 829-52.
5. Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D. Management of hot flashes in breast-cancer survivors. Lancet Oncol 2001; 2: 199-204.
6. Lobo RA, Whitehead MI. Is low-dose hormone replacement therapy for postmenopausal women efficacious and desirable? Climacteric 2001; 4: 110-9.
7. Last JM, editor. A dictionary of epidemiology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Reading the Medical Literature: applying evidence to practice. Washington, DC: ACOG, 1998.
9. Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. Philadelphia, (PA): American College of Physicians; 1997.

Adaptadas de 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: 321-33.