"CAT" del estudio WHI

BERNARDO MORENO ESCALLÓN*

RESUMEN

La siguiente publicación es acerca de la Evaluación Crítica ("CAT : Critically Appraised Topic") del Estudio "WHI" (Women's Health Initiative). El "CAT" es una estrategia para ayudar a los clínicos y practicantes en formación, a formular preguntas clínicas, a buscar la mejor evidencia, evaluarla, organizarla y resumirla.

El CAT del estudio WHI es un ejemplo sobre la evaluación de un artículo relevante acerca de la Terapia Hormonal de Reemplazo.

La Pregunta que se formuló como punto de partida fue la siguiente: "¿Se debe o no tratar la mujer menopáusica sana con Terapia Hormonal de Reemplazo?" (¿Los beneficios superan los riesgos?).

En una forma resumida, este artículo presenta una evaluación crítica sobre el diseño y los resultados del estudio WHI. La elaboración de todo este proceso se hizo con el fin de mostrar a los lectores con muchas ocupaciones, la información más relevante sobre ese tema y en una forma rápida, para que pueda ser incorporada a la práctica clínica.

Palabras Claves: CAT, THR, MBE

ABSTRACT

The following publication is a Critically Appraised Topic (CAT) about Women's Health Initiative Study (WHI study). A CAT is a tactic for helping clinical learners teach themselves how to formulate clinical questions; search for the best evidence; appraise, organize and summarize this evidence. The WHI study's CAT is an example of the appraisal on a relevant article about Hormone Replacement Therapy (HRT).

The Question formulated was: Should all the healthy menopausal women be treated with HRT? (The benefits overcome the risks?).

This publication presents a summarised critical evaluation of the design and the results of the WHI Study. Everything was done, in order to show to the busy readers the most relevant information about HRT Therapy, which may be incorporated in the clinical practice in a faster way.

Key Words: CAT, HRT, EBM.

Introducción

La sigla "CAT" utilizada dentro de ese controvertido instrumento epidemiológico, llamado Medicina Basada en la Evidencia y que significa en inglés "Critically Appraised Topic", se podría traducir al español como: "Evaluación Crítica de un Tema", o "Tema Evaluado Críticamente" o "Enfoque Crítico de un Tema".

La utilidad práctica de elaborar "CAT" para cualquier tema que se quiera evaluar, es la necesidad de resumir en forma crítica artículos relevantes de la literatura médica y que por lo tanto constituyen una evidencia importante del mismo.

Para el médico general o especialista, que por sus múltiples ocupaciones, no tiene el tiempo suficiente para hacer búsquedas minuciosas de la Literatura Médica para poder responder un interrogante, ni tampoco tiene el tiempo para hacer un análisis crítico de la mejor evidencia encontrada en una búsqueda, la revisión u ojeada a un "CAT" (cuando existe) del tema en cuestión, le ahorrará mucho tiempo para poder disponer de la mejor información relevante en ese momento. Cada encuentro con un paciente identifica algunas lagunas de nuestro conocimiento sobre etiología, diagnóstico, pronóstico o terapia de su enfermedad. La medicina basada en la evidencia es un instrumento que nos ayuda a tomar decisiones con nuestros pacientes. En este proceso racional siempre se tiene como punto de partida el paciente y también como terminación del proceso. Por eso, la clave está en hacer un buen diagnóstico clínico desde el comienzo, de lo contrario, buscaremos la evidencia sobre un diagnóstico equivocado y, por ende, se tomará una mala decisión para el paciente.

En la práctica de la Medicina Basada en la Evidencia, para empezar deberemos plasmar nuestras inquietudes generadas por el cuadro clínico del paciente en preguntas contestables.

Luego debemos buscar la mejor evidencia para responder esas preguntas. Enseguida debemos evaluar la validez y aplicabilidad de esa evidencia y luego integrarla a nuestra experiencia clínica. Finalmente, evaluar el desempeño de esa decisión en nuestro paciente. El "CAT" es parte de los pasos de este proceso mencionado anteriormente1.

El estudio WHI sigue teniendo controversia y la seguirá teniendo hasta que no se termine. Como es un artículo relevante a la luz de la información existente sobre Terapia Hormonal de Reemplazo, TRH, por lo que al diseño se refiere (Estudio Prospectivo y Controlado), es una buena oportunidad para haber desarrollado un "CAT" y por eso se escogió como tema para esta publicación y se muestra a continuación:

Finalmente, los "CAT" son una estrategia para ayudar a quienes están en el aprendizaje y la práctica clínica para aprender a formular preguntas clínicas, buscar la mejor evidencia, evaluarla, organizarla y resumirla, además integrarla a la experiencia clínica y así practicar la medicina basada en la evidencia. Cuando los "CAT" son generados por equipos clínicos, club de revistas o cualquier otra actividad académica médica de grupo, su valor educativo se multiplica. Aunque los "CAT" están limitados por su fecha de vigencia, los ya existentes sirven como punto de partida para buscar, evaluar y renovar la evidencia.

1. Pregunta: ¿Se debe o no tratar a la mujer menopáusica sana con terapia hormonal de reemplazo? (¿Los beneficios superan los riesgos?)

2. Búsqueda: Medline: Terminos Mesh: "Estrogen Replacement Therapy" (MESH) AND Women's Healthy (MESH) AND "Menopause" (MESH). (Field: Title; Limit: Randomized Control Trial)

Artículo: Risk and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal

Women. Rossouw JE et al. JAMA 288: 321-33, 2-002. PMID: 12117397 [PubMed - indexed for MEDLINE] 2, 3.

3. Resumen: Estudio aleatorizado oculto, controlado, doblemente enmascarado y análisis por intención de tratamiento, que se llevó a cabo en una población de 16.609 mujeres menopáusicas sanas con utero entre los 50 y 79 años de edad. Una rama de la población recibió un combinado oral de estrógenos conjugados(0.625 mgs) + acetato de medroxiprogestrona (2.5 mgs) diariamente y en forma continua y la otra rama recibió un placebo. Previo a la aleatorización se excluyeron mujeres con condiciones médicas asociadas a una sobrevida <3 años; mujeres con cáncer mamario previo o cualquier otro cáncer en los últimos 10 años; bajo recuento de plaquetas o de hematocrito; y mujeres con condiciones que pudiesen comprometer la adherencia, como el alcoholismo o la demencia. El estudio se planeó a un seguimiento de 8. 5 años y se monitorizó clínicamente cada paciente semestralmente y la adherencia al tratamiento se controló mediante la revisión de los frascos devueltos por cada paciente; como desenlaces se midieron: enfermedad coronaria, accidente cerebro-vascular, embolismo pulmonar fractura de cadera, cáncer invasivo de mama, cáncer de endometrio y cáncer colorectal. También se tuvieron en cuenta otros desenlaces cardiovasculares, otras fracturas y la mortalidad. Los resultados fueron recolectados en formatos estandarizados y almacenados en una base central de datos. El análisis estadístico se hizo sobre la base del tiempo aportado por cada paciente durante su exposición al tratamiento y hasta la aparición o no del evento, utilizando el modelo de proporción de riesgos de Cox y el modelo de análisis de sobrevida de Kaplan-Meier.

4. Resultados: Número de desenlaces de acuerdo al tratamiento asignado aleatoriamente durante 62 meses de seguimiento.

5. Comentarios: La aleatorización del estudio tuvo una cuota de contaminación de 331 mujeres reasignadas por

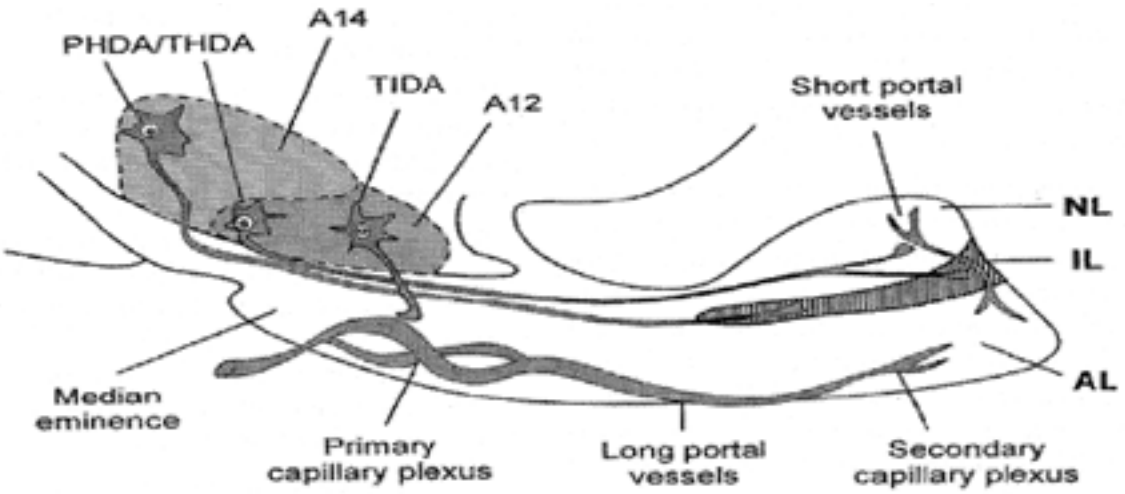


Figura 1. Diagrama de los sistemas dopaminérgicos hipotalámicos que regulan PRL. (THDA: tuberohypophysial dopaminérgico; PHDA: periventricular- hypophysial dopaminérgico; AL: lóbulo anterior; IL: lóbulo intermedio; NL: lóbulo posterior; TIDA: tuberoinfundibular dopaminérgico. Tomado y adaptado de referencia 3.

Tabla 2

Evento	Estrógenos + Progestágeno	Placebo	Diferencias en la Intervención: (+) a Favor; (-) en Contra
Enfermedad Coronaria	37	30	- 7
Accidente Cerebro-Vascular	29	21	- 8
Embolia Pulmonar	16	8	- 8
Cáncer Mama	38	30	- 8
Cáncer Colorectal	10	16	+ 6
Fractura Cadera	10	15	+ 5
Total Muertes	52	53	+ 1
Indice Global	170	151	- 19

No. de eventos totales x 10. 000 personas-año de acuerdo al tratamiento asignado aleatoriamente.

Tabla 3

Evento Totales	Estrógenos + Progestágeno	Placebo	Diferencias en la Intervención: (+) a Favor; (-) en Contra
Enfermedad Cardiovascular	157	132	- 25
Cáncer	114	111	- 3
Fracturas	147	191	+ 44
Muertes	52	53	+ 1
Índice Global Total	470	487	+ 17

conveniencia al grupo de intervención, pero que no fueron tenidas en cuenta para el análisis (los autores no mencionan la razón para haber hecho esto, teniendo en cuenta que no iba a ver ningún aporte al estudio y sí, más trabajo). Hubo una pérdida de seguimiento del 3. 5% de las pacientes (307 en el grupo intervenido y 276 en el grupo control), que es realmente baja; la aplicación de esas pérdidas teniendo en cuenta la direccionalidad de los desenlaces en el peor escenario, estaría subestimando los RR tanto en los desenlaces adversos como en los desenlaces benéficos. Ahora, como es muy improbable que todo un grupo de pacientes perdidas sufra en su totalidad el desenlace en estudio, un acercamiento para ver esa probabilidad sería la tendencia o diferencia que se encontró en el estudio entre el grupo intervenido y el grupo control la cual fue pequeña, y que si se aplicara a las pacientes perdidas, no haría cambiar la dirección de los resultados presentados.

6. La tasa de descontinuación o falta de adherencia al tratamiento fue del 42% en el grupo intervenido y del 38% en el grupo control, la cual es alta, y esto produce una subestimación de los resultados obtenidos y una disminución en la magnitud tanto en los efectos adversos como en los benéficos.

7. El desenmascaramiento de 3444 mujeres en el grupo intervenido y 598 en el grupo control para el manejo de hemorragia vagina, podría ser objeto de co-intervención y mayor probabilidad de detectar más desenlaces en el grupo intervenido que en el grupo control y esto podría ayudar a sobreestimar algunos de los resultados obtenidos; lo difícil es asegurar en qué magnitud podría esto estar afectando los resultados.

8. Haber detenido el estudio antes (a los 5 años) del tiempo planeado (8. 5 años), podría disminuir la precisión de los efectos del tratamiento a largo plazo, como por ejemplo, las fracturas de cadera u otras y el cáncer de colon y esta posible falta de contribución benéfica al estudio podrían modificar el perfil de riesgo-beneficio.

9. Aunque el estudio se diseñó sobre una población de mujeres "sanas" la tabla de las características de las pacientes muestra los siguientes datos:

- 70% de las mujeres del estudio tenían un IMC >25.
- 35% de las mujeres tenían hipertensión.
- 13% tenían antecedente de fracturas por encima de los 55 años.
- 4. 4% tenían diabetes.
- 12% tenían hiperlipidemia.
- 7% utilizaban estatinas.
- 7% de las mujeres tenían antecedentes cardiovasculaes (infarto, angioplastia, ACV, angina).
- 66% de las mujeres eran mayores de 63 años.

Aplicabilidad

Los resultados de este estudio son aplicables solamente para el compuesto hormonal utilizado (estrógenos conjugados 0.625 mgs + acetato de medroxiprogesteroa 2.5 mgs) en forma oral y continua. No es aplicable a otras modalidades de terapia hormonal (cíclica, parches, geles, inyectables) ni a otras dosis.

Es posible que los resultados no sean aplicables a todos los subgrupos de edad, ya que las mujeres menopáusicas más jóvenes (por ej las de 50 años) son probablemente más sanas cardiovascularmente que las de 60, 65 o 79 años y por eso los desenlaces podrían ser diferentes. De hecho, el promedio de edad de las pacientes del estudio fue de 63 años.

La aplicabilidad de los resultados a una población menopáusica realmente sana está un poco limitada por los puntos anotados al comienzo de esta página, porque con esos antecedentes y estados de salud, el pronóstico de los desenlaces podría ser diferente.

El Índice Global que representa en cierta forma un balance entre el riesgo y el beneficio del tratamiento no es consistente cuando se toman algunos de los desenlaces y se compara cuando los desenlaces se analizan como un todo. Los autores presentan un Índice Global con un incremento del riesgo absoluto de 19 / 10. 000 personas _ año, que significa que por cada 10. 000 mujeres tomando el tratamiento hormonal por 1 año comparado con un placebo se esperan 19 eventos adversos (esto cuando se tienen en cuenta los desenlaces por enfermedad coronaria, ACV, embolismo pulmonar, cáncer de mama, cáncer colorectal, fractura de cadera y muertes). En cambio cuando se analiza el Índice Global sobre el total de todos los desenlaces cardiovasculares, todos los casos de cáncer, todos los casos de fracturas y todas las muertes, muestra un resultado contrario en términos de beneficio, como es el de 17/10. 000 personas-año, que significaría que por cada 10.000 personas tomando esa terapia hormonal durante 1 año y comparada con un placebo, se evitarían 17 desenlaces o eventos de ese tipo.

Cuando los valores nominales de los desenlaces se presentan como valores ajustados, la gran mayoría de ellos pierden su significancia estadística y esto demuestra que la magnitud de las diferencias no es tan grande, como se ha querido hacer ver.

Conclusiones

1. Aunque los estudios observacionales en el pasado mostraban un efecto protector importante de la terapia hormonal sobre los eventos cardiovasculares, a la luz de los resultados de este estudio no existe suficiente evidencia para

recomendar terapia hormonal mixta, oral y continua para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

2. Las indicaciones originales de la terapia hormonal de reemplazo (sintomatología vasomotora, estado de ánimo, atrofia vaginal y que son componentes muy importantes en la calidad de vida en esta época de la mujer y no evaluados en este estudio) y la prevención de la osteoporosis y disminución del riesgo de fractura, continua siendo vigentes.

3. La terapia hormonal de reemplazo se debe individualizar por edad, antecedentes e historia clínica, haciendo un balance riesgo-beneficio y en decisión conjunta con la paciente.

Implicaciones clínicas y para investigación

Es muy posible que la población menopáusica joven (hacia los 50 años) sea más sana que las menopáusicas mayores (60, 70 u 80 años) y que su estado cardiovascular y óseo sea mucho mejor y por lo tanto, se podría beneficiar de una terapia hormonal desde el comienzo de la menopausia; por el contrario las menopáusicas mayores o postmenopáusicas con un mayor grado de arteriosclerosis y osteoporosis, difícilmente van a lograr reversar esos estadios con la terapia hormonal e incluso esta podría incrementar mucho los riesgos cardiovasculares o tromboembolicas al alterarse los factores de coagulación sobre unas placas ateromatosas ya formadas.

El estudio propuesto sería iniciar una terapia hormonal de reemplazo temprano en la menopausia y seguir esa cohorte por 5, 10 o 15 años y de esta forma sí pudiésemos tener una respuesta sobre la dimensión y el verdadero valor preventivo de la terapia hormonal

Referencias

1. Sackett DL., Straus S., Richarson S., Rosenberg W., Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EMB, 2nd Ed. Londxon, Churchill Livingstone 2000.
2. Rossouw JE. “Risk and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Posmenopausal Women. “JAMA 288: 321-333, 2002.
3. The Women’s Health Initiative Study Group. “Design of the Women’s Health Initiative Clinical Trial and Observational Study”. Control Clin Trials 19: 61-109, 1998.