

# Riesgos y beneficios 3 años posteriores a la suspensión del tratamiento randomizado con estrógeno y progestágeno

*(Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin)*

Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, La Croix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML, WHI Investigators

University of North Carolina, School of Public Health, Department of Epidemiology

JAMA 2008 Mar 5;299(9):1036-45

**CONTEXTO:** El trabajo Women's Health Initiative (WHI) de estrógeno más progestágeno vs placebo fue interrumpido anticipadamente, luego de 5.6 años de seguimiento, porque los riesgos globales sobre la salud de la terapia hormonal excedió sus beneficios.

**OBJETIVO:** Reportar los resultados para la salud a 3 años (medio 2.4 años de seguimiento) luego que la intervención se detuvo.

**DISEÑO, ENTORNO Y PARTICIPANTES:** La fase de intervención fue un ensayo doble ciego, control contra placebo, randomizado de estrógenos conjugados equinos (CEE) 0.625 mg diarios más acetato de medroxiprogesterona (MPA) 2.5 mg diarios, en 16.608 mujeres entre 50 y 79 años de edad, reclutadas por 40 centros desde 1993 hasta 1998. La fase post intervención comenzó el 8 de julio de 2002, e incluyó 15.730 mujeres.

**PRINCIPALES RESULTADOS MEDIDOS:** Monitoreo semestral y averiguación de los resultados continuados por el protocolo del ensayo. Los objetivos primarios fueron enfermedad cardíaca y cáncer invasor de mama. Un índice global resumiendo el balance de riesgos y beneficios incluye los 2 objetivos primarios más apoplejía, embolismo pulmonar, cáncer de endometrio, cáncer colorectal, fractura de cadera, y muerte debida a otras causas.

**RESULTADOS:** El riesgo de eventos cardiovasculares luego de la intervención fue comparable por la asignación inicial randomizada, 1.97% (tasa anualizada) en el grupo CEE más MPA (343 eventos) y 1.91% en el grupo placebo (323 eventos). Un riesgo mayor de enfermedades malignas ocurrió en el grupo CEE más MPA que en el grupo placebo (1.56% [n = 281] vs 1.26% [n = 218]; riesgo de azar [HR], 1.24; 95% intervalo de confianza [CI], 1.04-1.48). Se diagnosticaron más cánceres de mama en mujeres que fueron asignadas en forma randomizada para recibir CEE más MPA vs placebo (0.42% [n = 79] vs 0.33% [n = 60]; HR, 1.27; 95% CI, 0.91-1.78) con una modesta tendencia hacia un HR más bajo durante el seguimiento luego de la intervención. Todas

las causas de mortalidad fueron de alguna manera más altas en el grupo CEE más MPA que en el grupo placebo (1.20% [n = 233] vs 1.06% [n = 196]; HR, 1.15; 95% CI, 0.95-1.39). El índice global de riesgos y beneficios no presentó cambios desde la randomización hasta 31 de marzo de 2005 (HR, 1.12; 95% CI, 1.03-1.21), indicando que los riesgos de CEE más MPA exceden los beneficios para la prevención de enfermedades crónicas.

**CONCLUSIONES:** Los riesgos cardiovasculares aumentados en las mujeres asignadas a CEE más MPA durante el período de intervención no fueron observados luego de la intervención. Un riesgo mayor de enfermedades malignas fatales o no fatales ocurrió en las mujeres asignadas al grupo CEE más MPA, y el índice de riesgo global fue 12% mayor en mujeres asignadas para recibir CEE más MPA comparado con placebo.

## Dr. Pedro Figueroa Casas

Este artículo agrega muy poco a los hallazgos del WHI original en mujeres bajo tratamiento con estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona (TEP).

En la Tabla 2 se observan claramente los eventos ocurridos dentro de los tres años (media 2,4) de finalizado el estudio.

En ECV (enfermedad cardiovascular), el RA (Riesgo Absoluto) es incluso mayor para el grupo placebo: 0.04% para Enfermedad coronaria y 0.02% para Troboembolismo venoso y Tromboembolismo pulmonar, mientras que para Accidente cerebrovascular el RA se invierte: 0.05% más para el grupo bajo TEP. El total de RA para todos los eventos de ECV es de 1.97% para Tromboembolismopulmonar y 1.91% para placebo, siendo todos los RR no significativos. O sea, diferencias mínimas entre ambos grupos.

En Cáncer, si bien el RA de mama sigue igual que durante el tratamiento hormonal: 0.09% anual más para TEP, el colorectal se invierte, 0.2% más para el grupo con TEP; también hay 0.2% más para placebo

en endometrio pero todos los RR son no significativos. También los autores mencionan que no aumentó el RR de cáncer de ovario ni durante ni después del tratamiento hormonal y, si bien no detallan las cifras, esto es especialmente relevante porque últimamente han salido un par de trabajos retrospectivos que comunican algún riesgo mayor para la TEP; si en el estudio WHI no se verificó en 16000 mujeres seguidas por algo más de 5,6 años (media) bajo TEP y casi 3 años post-TEP, cuesta relacionar, en la eventualidad de algún aumento posterior, que pueda ser atribuido al tratamiento hormonal (además ¿cuántas mujeres en la actualidad superan los cinco años

con este tratamiento?). El único riesgo relativo significativo, 1.24 (IC 95% 1.04-1.48) se registró en el ítem “todos los cánceres” -ginecológicos más no ginecológicos-.

La causa de mayor mortalidad fue el cáncer y, si bien hubo mayor número de muertes por cáncer ginecológico y colorectal en el grupo TEP que en el grupo placebo, la diferencia no fue significativa; en cambio sí lo fue para la mortalidad por cáncer no ginecológico.

Por último, cabe señalar que en este lapso post-WHI, el efecto protector de la TEP sobre las fracturas observado durante el tratamiento hormonal, desaparece.