

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Women's Health Initiative estrogen plus progestin clinical trial: Un estudio que no permite el establecimiento de riesgos

Patricio Barriga P¹, Sócrates Aedo M², Juan E Blümel M³.

RESUMEN

En el año 2002, los principales resultados del estudio "Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial (WHI)" fueron publicados. Este estudio fue llevado a cabo para valorar los principales riesgos y beneficios del uso de terapia hormonal combinada continua constituida por estrógenos conjugados equinos 0,625 mg más acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg (CEE/MPA) sobre la salud de la mujer. Después de un periodo de seguimiento de 5,2 años, los resultados fueron evaluados usando el Hazard Ratio (HR) obtenidos por modelo de riesgos proporcionales de Cox. En comparación con placebo, el uso de la combinación CEE/MPA mostró un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar; ocasionando un impacto negativo en la indicación de terapia hormonal en la mujer climatérica.

En base a las curvas de sobrevivencia reportadas para el estudio WHI, se realiza un nuevo análisis, evidenciando en modelo paramétrico, que las diferencias para tiempos de ocurrencia de eventos entre grupo tratamiento y placebo son por resultado: 1,2 días para cáncer de mama invasor, 7,5 días para enfermedad coronaria, 2,8 días para accidente cerebro vascular y 4,2 días para embolismo pulmonar. Además para el cáncer de mama invasor se observa un entrecruzamiento de las curvas de sobrevivencia lo que invalida el HR bajo supuesto de riesgos proporcionales de Cox empleado en este trabajo para valorar dicho riesgo.

Así es posible plantea que el uso de terapia hormonal es una opción terapéutica segura para las mujeres climatéricas.

Palabras clave: *Terapia hormonal, WHI, riesgos.*

¹ Facultad de Medicina, Universidad Finaes Terrae.

² Departamento de Obstetricia y Ginecología. Campus Oriente de Peñalolén, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³ Departamento de Medicina, Campus Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

SUMMARY

In 2002, the main results of the study "Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial (WHI)" were published. This trial was carried out to assess major risk and benefits of using continuous combined hormone therapy constituted by equine conjugated estrogens 0.625 mg plus medroxyprogesterone acetate 2.5 mg (EEC/MPA) on women's health. After a follow-up period of 5.2 year, the results were evaluated using the HR obtained by Cox proportional hazards model. In comparison with placebo, use of the combination EEC/MPA showed an increased risk of invasive breast cancer, coronary heart disease, stroke and pulmonary embolism. These results caused a negative impact on the menopause Hormone therapy prescription

Based on survival curves reported is performed a new analysis, demonstrating that the difference in parametric model for times of occurrence of events between placebo treatment group are least: 1.2 days for invasive breast cancer, 7.5 days for coronary artery disease, 2.8 days for stroke and 4.2 days for pulmonary embolism. For invasive breast cancer was observed a crisscrossing of survival curves which invalidates the HR (under course of Cox's proportional hazards) used in this work to raise the risk.

The foregoing suggests that the use of hormone therapy is a safe therapeutic option for menopausal women.

Key words: Hormonal therapy, WHI, Risk.

ESTUDIO WHI EN EL AÑO 2002

En el año 2002, al comparar el uso de terapia hormonal combinada constituida por estrógenos conjugados 0,625 mg combinado con acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg (ECE/MPA) respecto a placebo, en el reporte para los principales resultados del estudio clínico WHI (*Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial*)¹, se comunica un mayor riesgo de cáncer de mama invasor. En la práctica, dicho riesgo, significaba que tratando 10.000 mujeres durante un año se esperaban 30 casos nuevos en el grupo placebo y 38 nuevos casos en grupo ECE/MPA; que constituye un evento muy poco frecuente de tan sólo 8 casos extra por 10.000 mujeres por año de tratamiento¹.

Para otros eventos también se encontraron riesgos absolutos de ocurrencia reducidos, observándose para enfermedad coronaria (EC), accidente vascular encefálico (AVE) y tromboembolia pulmonar (EP), un riesgo de 7 casos el primero y hasta 8 casos extra por 10.000 mujeres por año para estos dos últimos eventos¹.

Estos resultados produjeron un impacto mediático tanto en las usuarias y el mundo científico que llevó a una drástica reducción, así como el abandono del uso de terapia hormonal en las mujeres después de la menopausia²⁻⁴.

IMPACTO EN LA ÚLTIMA DÉCADA

La drástica reducción en el uso de terapia hormonal, utilizada para ayudar a las mujeres a aliviar los síntomas de la menopausia, ha llevado a un padecimiento inne-

cesario para mujeres que sufren los síntomas propios de este período^{4,5}. Los riesgos de la terapia han sido equivocadamente generalizados y aplicados a todas las mujeres, empeorando su calidad de vida.

A pesar que el informe original fue criticado en su momento por haber exagerado el riesgo mediante expresiones relativas que hacían aparecer como muy alto riesgos que en términos absolutos no lo eran. Nuevas evidencias, sugieren que el uso de terapia hormonal protegería a muchas mujeres de enfermedades, incluidas las cardiovasculares y osteoporosis, si se usan racionalmente, especialmente al inicio de la menopausia⁶⁻¹¹.

UNA NUEVA MIRADA, UNA NUEVA ESTADÍSTICA

El día 13 de mayo de 2015, aparece publicado en el sitio web de la revista *Menopause* (órgano oficial de la Sociedad Norteamericana de Menopausia) y con el título "Women's Health Initiative estrogen plus progestin clinical trial: a Study that does not allow establishing relevant clinical risks"¹², nuestro estudio, en que damos una nueva mirada al WHI, bajo otra estadística.

Los investigadores utilizamos la información disponible del estudio WHI original (curvas de supervivencia), para reconstruir las observaciones; en un proceso inverso (simulación) al que dio origen a las curvas del WHI y así reproducimos las observaciones originales.

Al comparar nuestros datos, respecto del reporte original del WHI, observamos para los distintos resultados *Hazard Ratio* (HR), tasas y curvas de supervivencia similares.

En el estudio WHI, las interrogantes clínicas importantes a responderse en relación al uso de terapia hor-

monal y cáncer de mama, son: ¿A qué tiempo se espera el cáncer de mama si se usa la terapia hormonal? ¿A qué tiempo se espera el cáncer de mama si no la usa? Y la más importante de todas ¿Cuál es la diferencia en tiempo para presentar o esperar, el cáncer de mama, entre el uso y no uso de terapia hormonal?

La estadística empleada en el estudio WHI, corresponde al HR que para 2 grupos de tratamiento, permite reconocer cuánto más o menos riesgo tiene un grupo de tratamiento sobre otro, utilizando como medida de comparación uno de los dos grupos de tratamiento. Así por ejemplo, asumimos que podemos tener un HR de 2 si la tasa de riesgos en un grupo es 80 y el otro de comparación es 40. Asimismo dicho HR puede ser también 2 si la tasa de riesgo en un grupo es 0,00000008 y el otro de 0,00000004. Lo determinante es que el HR es una medida de impacto relativo de la aparición de un evento, que no considera el tiempo a la aparición u ocurrencia del evento. En suma el HR, en el WHI responde a la pregunta ¿Cuánto más riesgo para la aparición de evento hay en el uso de terapia hormonal respecto del no uso?

En consideración a lo anterior, se procedió a tomar las observaciones reproducidas y contestar la siguiente

pregunta: ¿Cuál es la diferencia en tiempo esperado para presentar un evento adverso (cáncer de mama invasor, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular y tromboembolismo pulmonar) entre usar esta terapia hormonal y no usarla? Las respuestas se señalan en Tabla 1, donde usando distintas metodologías estadísticas (integración numérica, pseudovalores y Modelo Flexible Paramétrico) las diferencias encontradas varían para los distintos eventos entre 1 a 8 días, lo que indica que las diferencias detectadas no son clínicamente relevantes.

A lo anterior, se agrega que las curvas mostradas por el reporte original del WHI Study están en escala logarítmica (Log Hazard), que al transformar, evidencia una superposición visual entre curva de tratamiento y placebo. Esto refuerza nuestros hallazgos, ya que el área de diferencia entre las curvas, no es otra cosa que “la diferencia en tiempo esperado para presentar un evento adverso entre tratamiento hormonal y placebo”.

Bajo el supuesto del modelo de riesgo proporcional el HR, utilizado en el estudio WHI, como estadística de resumen de resultados, requiere como condición básica para su correcto uso, que las curvas de sobrevida no se

Tabla 1. Tiempo esperado al evento y las diferencias entre placebo y CEE/MPA, a 5, 2 años de seguimiento para la simulación del “Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women (WHI) Study”¹².

Resultado	Método	Tiempo esperado al evento en días		Diferencia tiempo esperado al evento (control menos experimental) en días; IC 95%
		Control Placebo	Experimental CEE/MPA	
Enfermedad coronaria	IN	1886.08	1877.80*	8.28; 3.71 to 12.85
	PV	1886.08	1877.80*	8.28; 3.71 to 12.85
	FP	1885.61	1878.10*	7.50; 2.90 to 12.11
Accidente cerebrovascular	IN	1888.99	1886.46	2.53; -1.12 to 6.19
	PV	1888.99	1886.46	2.53; -1.12 to 6.19
	FP	1889.53	1886.78	2.75; -0.84 to 6.34
Embolismo pulmonar	IN	1896.43	1892.50*	3.93; 1.48 to 6.37
	PV	1896.43	1892.50*	3.93; 1.48 to 6.37
	FP	1896.47	1892.24*	4.23; 1.82 to 6.64
Cancer de mama invasor	IN	1888.36	1887.29	1.07; -2.37 to 4.51
	PV	1888.36	1887.29	1.07; -2.37 to 4.51
	FP	1888.44	1887.27	1.17; -2.25 to 4.59

CEE/MPA= Estrógeno equino conjugado 0,625 mg más acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg; IC =Intervalo de confianza; IN =Integración numérica; PV =Pseudovalores; FP =Flexible paramétrico; * p valor <0,05 en la comparación entre CEE/MPA versus placebo; el tiempo esperado al evento y sus diferencias para IN y PV NI presentan diferencias menores a diez milésimas que no es posible mostrar en esta tabla.

entrecruzan, o sea que durante todo tiempo, el riesgo en un grupo de tratamiento; sea mayor que otro. Cateóricamente ello no se cumple para cáncer de mama invasor y es discutible para accidente cerebrovascular. Esta información resulta trascendente, dado que el aumento de casos de cáncer de mama invasor, fue la principal razón para suspender el estudio WHI y generar un alarmismo innecesario y generalizado, que involucró a todas las terapias hormonales desde el año 2002 en adelante; con las consecuencias e impacto que ello ha significado en las

mujeres, que por esta razón no se trataron o simplemente dejaron de hacerlo.

CONSECUENCIAS PRÁCTICAS

Nuestro estudio, muestra que el WHI es un estudio que evidencia seguridad en el uso de terapia hormonal, abriendo nuevos desafíos para investigadores en la manera de expresar riesgos y beneficios.

BIBLIOGRAFÍA

- ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL, LA CROIX AZ, KOOPERBERG C, STEFANICK ML, ET AL. 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): 321-33.
- ROSSOUW JE, MANSON JE, KAUNITZ AM, ANDERSON GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2013; 121(1): 172-6.
- STURMBERG JP, POND DC. Impacts on clinical decision making - changing hormone therapy management after the WHI. *Australian family physician* 2009; 38(4): 249-51, 53-5.
- AEDO S, SCHIATTINO I, CAVADA G, PORCILE A. Quality of life in climacteric Chilean women treated with low-dose estrogen. *Maturitas* 2008; 61(3): 248-51.
- HARLOW SD, GASS M, HALL JE, LOBO R, MAKI P, REBAR RW, ET AL. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012; 19(4): 387-95.
- SCHIERBECK LL, REJNMARK L, TOFTENG CL, STILGREN L, EIKEN P, MOSEKILDE L, ET AL. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
- MATURANA MA, IRIGOYEN MC, SPRITZER PM. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62(1): 77-86.
- PORCILE A, AEDO S, YH. Fundamentos del uso de estrógenos en dosis baja con progestina periódica en TRH oral para mujeres posmenopáusicas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68(5): 430-8.
- KHAN A, FORTIER M, MENOPAUSE, OSTEOPOROSIS WORKING G, FORTIER M, REID R, ET AL. Osteoporosis in menopause. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC =Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC* 2014; 36(9): 839-40.
- SCHNATZ PF. The 2010 North American Menopause Society position statement: Updates on screening, prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Conn Med* 2011; 75(8): 485-7.
- KANIS JA, McCLOSKEY EV, JOHANSSON H, COOPER C, RIZZOLI R, REGINSTER JY, ET AL. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international: A journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2013; 24(1): 23-57.
- AEDO S, CAVADA G, BLUMEL JE, CHEDRAUI P, FICA J, BARRIGA P, ET AL. Women's Health Initiative estrogen plus progestin clinical trial: a study that does not allow establishing relevant clinical risks. *Menopause* 2015.