



## **RESULTADOS DEL ESTUDIO WOMEN'S HEALTH INITIATIVE RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**

**COMUNICADO OFICIAL DE LA SOCIEDAD COLOMBIANA  
DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

La revista JAMA, en el número 3 del volumen 288 de 2002, presenta los resultados del experimento clínico que evaluó el uso de la terapia combinada de estrógenos y progestágenos en mujeres con útero intacto. Este experimento hace parte de la iniciativa de la salud femenina que busca definir los riesgos y beneficios de las diferentes estrategias que podrían reducir la frecuencia de cáncer de seno, cáncer de colon, enfermedad cardíaca y fracturas, en mujeres posmenopáusicas.

El objeto del estudio fue evaluar los mayores beneficios y riesgos, en términos de salud, de la terapia hormonal combinada más usada en los Estados Unidos. La población a estudio estuvo constituida por mujeres post-menopáusicas entre 50 y 79 años, que no tuvieran intención de cambiar de residencia en los siguientes tres años y que firmaron voluntariamente el consentimiento de participación. Se excluyeron los pacientes que presentaran una condición médica que disminuyera la expectativa de vida a menos de tres años, aquellas en quienes el uso de la terapia combinada no fuera seguro por haber tenido previamente cáncer o anemia por ejemplo, o problemas que pudieran afectar la adherencia al protocolo como demencia o alcoholismo. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente por una tabla generada por computador que estratificaba por centro y grupo de edad. Un grupo recibió estrógenos equinos conjugados a una dosis de 0,625 mg más

acetato de medroxiprogesterona a una dosis de 2,5 mg; el grupo control recibió un placebo, idénticamente envasado, para que ni los pacientes ni los investigadores pudieran saber de antemano que esquema recibían los pacientes. Los desenlaces evaluados fueron: enfermedad cardiovascular, que comprendió infarto de miocardio; accidente cerebrovascular; trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar; cáncer, que incluyó cáncer de seno, de colon y de endometrio; fracturas y un índice global que intentó resumir el efecto de los riesgos y los beneficios del tratamiento, definido como la primera ocurrencia de cáncer, enfermedad cardiovascular o fractura. Se hizo análisis de intención de tratamiento y se realizaron análisis interinos cada seis meses. La decisión de parar el estudio tempranamente fue tomada por un comité monitor independiente.

Ingresaron al estudio un grupo de 16.608 mujeres: 8.506 al grupo de terapia combinada y 1.802 al grupo de placebo; la diferencia se debió a que al inicio del estudio se tenía un grupo que recibía terapia estrogénica sin oposición, grupo que fue suspendido al conocerse los resultados del experimento de intervención estrógeno/progestágeno (PEPI) que mostró el efecto nocivo de la terapia estrogénica sola, en mujeres con útero intacto. Estas pacientes fueron posteriormente asignadas a la terapia combinada para facilitar el análisis de intención de tratar.

El seguimiento de las pacientes al momento de suspender el estudio en cuanto al estudio vital fue del 96% y en cuanto a información reciente fue del 93%. Todas las pacientes llevaban seguimiento por un periodo no menor a tres años y medio. Un 42% de las pacientes del grupo de terapia combinada y un 38% de las del grupo control habían suspendido la medicación por algún periodo durante el estudio. Un 6% de las pacientes del grupo de terapia y un 10% del grupo de control iniciaron terapia hormonal por indicación del médico tratante. El enmascaramiento se perdió en el 41% de las pacientes del grupo que recibió la intervención y en el 7% del grupo de control (**Tabla**).

Tomando en cuenta lo antes descrito se puede afirmar que los resultados obtenidos por el estudio

clínico de la iniciativa para la salud femenina son válidos dado que:

1. Se utilizó el diseño metodológico más sofisticado para evaluar una intervención en salud, el experimento clínico aleatorizado. Este diseño proporciona evidencia de nivel 1 en los estudios epidemiológicos.
2. Las características basales de los dos grupos fueron similares.
3. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron tomados en cuenta en los resultados y las conclusiones.
4. El seguimiento de los pacientes fue aceptable para los desenlaces principales.

**Tabla**

RESULTADO	GRUPO ESTRÓGENO PROGESTAGENO N: 8506	GRUPO PLACEBO	HAZARD RATIO	IC 95% AJUSTADO	NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS * 10.000 MUJERES	NÚMERO DE EVENTO BENÉFICOS * 10.000 MUJERES
				1.00	-7	
INFARTO DEL MIOCARDIO	164	122	1.29	1-49 0.83	-8	
CÁNCER DE SENO	166	124	1.26	1.92 0-32	-	6
CÁNCER DE COLON	45	67	0-63	1.24 0.63	-	6
FRACTURA VERTEBRAL	41	60	0.76	0.92 0.70	-	3
MUERTE	231	218	0.98	1.37 0.95	-	19
ÍNDICE GLOBAL	751	623	1.15	1.39		

Modificado de Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of Strogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal women RCT. *Jama* 2002; 288:321

5. Los pacientes se analizaron en el mismo grupo donde fueron asignados.
6. Sin embargo hubo una pérdida del enmascaramiento más notoria en el grupo de la intervención.

Los resultados muestran un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular, sobre todo enfermedad tromboembólica y apoplejía, cáncer de seno y un mal desenlace global en el grupo que recibió la terapia combinada. Este grupo se vio protegido para desarrollar fracturas patológicas y cáncer de colon.

Debido a la importancia del estudio y a las controversias que ha generado el mismo, la Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología considera necesario realizar las siguientes aclaraciones:

Los resultados del estudio suspendido no aplican a todos los tratamientos hormonales que se utilizan en las mujeres post-menopáusicas, tales como estrógenos solos, de administración trasdérmica y por otras vías u otros tipos de progestagenos u otros medicamentos utilizados.

Hay factores de confusión que pudieron haber afectado la estimación de la asociación entre la intervención y los desenlaces, tales como: la obesidad, el antecedente de hipertensión en trata-

miento, el haber fumado previamente (en el caso de la enfermedad coronaria) y la mayor incidencia de cáncer de seno entre las mujeres norteamericanas que podrían limitar la aplicabilidad de los resultados a la población de mujeres en Colombia.

Aunque se tomaron en cuenta los desenlaces clínicos más importantes en los resultados publicados, no se consideraron los aspectos relacionados con la calidad de vida, como son los sofocos y la sudoración, que son frecuentes motivos de consulta.

Se deberá hacer un análisis cuidadoso e individual de los riesgos y beneficios que incluya los aspectos antes mencionados de calidad de vida, para decidir si se inicia o mantiene la terapia de suplencia hormonal con los medicamentos y las dosis estudiadas.

Por otra parte, a pesar de que la población estudiada podría no ser considerada totalmente como "población sana" según el criterio utilizado por los autores, plantea interrogantes sobre el papel de la terapia combinada a las dosis que fueron evaluadas, en la prevención primaria de la enfermedad coronaria.

*Cordialmente,*

*Dr. Jorge Fernández De Castro Dangond*

**Presidente SCOG**