

Capítulo XI

El estudio WHI: las consecuencias de un “golpe mediático”

I

En julio de 2002, pocos días después de finalizar el Congreso Mundial de Menopausia en Berlín y dos meses antes del 11S, un hecho convulsionaba la opinión pública. Todos los medios, en grandes titulares, anunciaban que el estudio norteamericano efectivamente titulado WHI (Woman Health Initiative)¹, planificado para una duración de ocho años, en condiciones ideales para sacar conclusiones confiables, se había suspendido parcialmente a los cinco años de su inicio.² La razón fue la comprobación de que las mujeres que recibían hormonas (estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona) tenían el mayor riesgo de accidentes vasculares, trombosis y cáncer de mama luego de los cinco primeros años de administración. Las opiniones se polarizaron y la gran mayoría de los médicos, consultados por sus preocupadas pacientes, les aconsejaron interrumpir los tratamientos.

¿Cómo puede explicarse que un tratamiento preconizado hasta entonces casi como una panacea para la mujer climatérica, en base a estudios observacionales de grandes poblaciones, ahora resultaba un peligroso recurso?

Han pasado unos años desde entonces; muchas mujeres que dejaron las hormonas efectivamente experimentaron un deterioro de su calidad de vida y retornaron buscando alguna solución que fuera a la vez eficaz y segura para sus molestias.

II

La medicina, no es una ciencia exacta. Procura confirmar o rebatir opiniones y creencias empleando una rama de las matemáticas aplicadas, la estadística médica, con lo que pretende ofrecer las máximas garantías a los usuarios. La base para emprender investigaciones de esta índole es homogeneizar al máximo esa realidad variada, constituida por individuos diferentes por su genética, edad, costumbres, biotipo, integrándolos en una población con características tales que pueda, teóricamente, considerarse integrada por sujetos similares.

¹ Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women; principal form the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321-333.

² La “rama” del estudio que trataba mujeres cuyo útero había sido extirpado y a las que se administraba exclusivamente estrógenos, no mostró los riesgos indicados, por lo que la investigación prosiguió con ellas.

Esta metodología descarta, además, el posible sesgo derivado del "efecto placebo", que consiste en experimentar con la administración de un medicamento, los efectos que se esperan de él. Con esa finalidad se administran al azar, sin conocimiento de los participantes, sea el medicamento o el placebo. Esto se llama estudio doble ciego, "randomizado" (de "at random", al azar).

Por otra parte, se controlan periódicamente una serie de hechos clínicos y de laboratorio, a fin de detectar efectos colaterales indeseables, que de alcanzar cierto nivel hacen al estudio éticamente impropio.

Una vez finalizado el estudio, se compara el grupo placebo control con el grupo tratado, se expresan efectivamente los resultados en porcentajes y de la media esperada.

El mencionado estudio WHI mostró que las mujeres que empleaban hormonas tenían un 28% de incremento del riesgo de padecer cáncer de mama, luego de más de cinco años de recibir hormonas. Algo similar ocurrió con los eventos cardiovasculares, consecuencia de la arteriosclerosis. También se observó aumento de las trombosis venosas predominantemente durante el primer año.

En cambio, se vio una disminución significativa de la osteoporosis y – por primera vez en este tipo de estudios – una reducción de las fracturas de cuello de fémur, así como de los cánceres de colon (la cuarta causa de muerte por cáncer en los adultos mayores).

Consideraciones críticas sobre el estudio WHI

Cáncer de mama

Primera observación. Los resultados se expresaron en valores porcentuales; los mismos que fueron manejados por la prensa, parecieron alarmantes. Sin embargo, si se atiende a los números absolutos, la magnitud del aumento de los cánceres de mama fue de 8 casos más de los esperados por cada 10.000 mujeres por año entre las que recibían hormonas, en comparación con las que tomaban el placebo. Cifras del mismo tenor se hallaron para los accidentes cardiovasculares. Las mismas estaban en el límite de la significación estadística

Segunda observación. Si se estima que el plazo entre el comienzo de un cáncer de mama y su primera manifestación radiológica (hallazgo por mamografía) o clínica (descubrimiento por auto examen o por palpación por el médico) es en promedio de diez años, concluimos la gran mayoría de los casos diagnosticados durante el estudio, ya existían antes de haberlo iniciado. Podría afirmarse, en consecuencia, que no son las hormonas las

productoras del cáncer, y que a lo sumo habrían oficiado como "aceleradoras" del crecimiento de los tumores ya presentes, siempre que tuvieran receptores para dichas hormonas. Por otra parte, como ya se había comprobado en estudios previos, el número de mujeres fallecidas por cáncer de mama no difiere significativamente entre las tratadas y las no tratadas.

Es preciso destacar que, en el grupo de las mujeres sin útero (debido a que se lo habían extirpado con anterioridad), que recibían únicamente estrógenos (sin acetato de medroxiprogesterona estos efectos adversos no fueron significativos.³ A la luz de esta observación cabe preguntar, ¿son los estrógenos o más bien los progestágenos, los responsables de las complicaciones?

Trombosis

Tercera observación, referida a las trombosis. Ya se sabía efectivamente, y el estudio WHI lo corroboró, que un grupo no despreciable de mujeres, aparentemente sanas y no necesariamente con antecedentes de trombosis, tienen mayor riesgo de que éstas ocurran en algún momento de la vida a causa de alteraciones congénitas (genéticas, denominadas polimorfismos génicos)⁴ o adquiridas⁵ de sustancias involucradas en la coagulación, con los anticonceptivos orales también ocurren también trombosis durante el primer año de uso en cierto porcentaje de mujeres portadoras de los factores de riesgo mencionados. Luego de ese plazo, los casos de trombosis casi desaparecen. ¿Habrá que practicar los estudios sanguíneos pertinentes temprano en la vida, a todas las mujeres, para evitarles episodios de trombosis tanto cuando se disponen a recibir hormonoterapia de reemplazo o anticonceptivos y para obviarles las complicaciones, hoy día tan comúnmente identificadas, durante el embarazo (aborto, crecimiento fetal restringido, hipertensión arterial, desprendimiento de placenta) debida a estas causas?

Enfermedad cardiovascular

En cuarto lugar, ¿cómo explicar que los estrógenos, que mejoran el perfil lipídico (desciende el colesterol total, elevan el HDL colesterol, reducen la lipoproteína "a" y la homocisteína), que evitan

³ The Women's Health Initiative Steering Comité. Effects of conjugated equine estrogen in post menopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2004; 291 (14): 1701-1712.

⁴ Se conocen varias mutaciones, que se identifican fácilmente mediante estudios de laboratorio. Ellas son: del Factor V Leiden, del Factor II Protombina, de la Mutilentetrahidro-folato reductasa (MTHFR), de las proteínas S y C. De la lipoproteína "A".

⁵ Entre éstas, las más comunes son la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y del denominado inhibidor lúcido. Si bien pueden estar presentes sin factor condicionante alguna, es más frecuente identificarlas cuando las mujeres reciben hormonas (anticonceptivos orales y hormonoterapia de reemplazo) o durante el embarazo.

la formación de placas de ateroma (lesiones de las paredes de las arterias formadas por células cargadas de gotas de grasa, rodeadas por una reacción inflamatoria, que reducen la luz de los vasos), así como la exagerada proliferación de las células musculares de la pared vascular; en lugar de enlentecer, aceleran según este estudio, los accidentes debidos a la arteriosclerosis?

La solución des esta aparente contradicción es bastante sencilla. La arteriosclerosis comienza muy precoz y progresivamente, puede decirse que desde el nacimiento. El deterioro continúa a una velocidad reducida, mayor en los hombres que en las mujeres premenopáusicas. Se acelera notablemente luego de ocurrida la menopausia coincidiendo con la desaparición de los estrógenos "*protectores*".

Las mujeres estudiadas en el WHI, tenían al comienzo de la hormonoterapia, una edad media de 63 años, o sea que había transcurrido, promedialmente un período de 13 años desde su menopausia. Durante ese tiempo, sin hormonas, las modificaciones de las paredes arteriales habrían llegado a ser importantes. Aún administrando estrógenos a partir de ese momento, el proceso no retrocedería. Los estudios previos, que señalaban un efecto protector de l hormonoterapia sobre el aparato cardiovascular, fueron realizados en poblaciones que, al comienzo de la hormonoterapia tenían promedialmente 53 años⁶, o sea que el tratamiento se había iniciado inmediatamente después de la menopausia. A esa altura, las alteraciones son leves, en su mayoría solo funcionales y por consiguiente reversibles.

Además, si se analizan los casos reclutados para este estudio, hay entre ellos gran número de obesas, hipertensas, mujeres con colesterol elevado, diabéticas, sedentarias, fumadoras, muchas de las cuales incluso recibían medicación por uno o más problemas vinculados a la enfermedad cardiovascular. Eso significa que, además de la edad, tenían otras condiciones favorecedoras del desarrollo de arterosclerosis.

Conclusiones

Las grandes enseñanzas de este estudio, podrían sintetizarse del siguiente modo:

1) Existe un momento óptimo para iniciar los estrógenos, y este es al comienzo de la transición climatérica, pasado el cual, el proceso de degeneración arteriosclerótico tiene cada vez menos posibilidad de ser revertido.

6 Grady, D., Rueben, SB, Pettiti, DB. Hormone therapy to prevent disease and do prolong life in postmenopausal women Ann Intern. Med. 1992; 117:1016-1037.

2) La publicación lleva a pensar que es preferible el empleo de estrógenos naturales⁷, administrados por vías no orales⁸ y, en el caso de mujeres con útero, el uso de progesterona, también químicamente idéntica a la producida por los ovarios, si es posible por vía vaginal⁹.

3) Debe procurarse el empleo de la mínima dosis necesaria para lograr los efectos procurados. Hemos manifestado reiteradamente ¹⁰ que *“la hormonoterapia no debe ser de confección, sino siempre de medida, adaptándose, como el guante a la mano, a las necesidades de cada caso en particular”*. En este aspecto, como en casi todos los que atañen a la tarea del médico, este debe conducirse en forma “artesanal”, tomando en consideración el mayor número posible de circunstancias individuales, particularizando el diagnóstico y adaptando el tratamiento al caso. Esto no significa desconocer los datos estadísticos que aportan los estudios poblacionales pero tampoco olvidar que lo que estos muestran son “tendencias” en el comportamiento de esas poblaciones.

Nos parece importante, no por ser el único, sintetizar el documento de la NAMS a propósito de tratamiento hormonal del climaterio.

I) Indicaciones de los estrógenos

1) Más del 75% de las mujeres menopáusicas experimentan tuforadas, debidas al descenso de los estrógenos circulantes. Cuando consultan por este síntoma es razonable que su tratamiento sea la administración de hormonas. Estas también mejoran el humor, la sensación de bienestar y la calidad de vida. También se ha demostrado que este tratamiento previene la pérdida de hueso en la postmenopausia y disminuye el riesgo de fracturas.

7 Entendiendo por tales aquellos que tienen la misma estructura molecular que las hormonas segregadas por los ovarios.

8 Usando esa vía, se evita el “efecto de primer paso” por el hígado, ya que las hormonas ingresan directamente al torrente circulatorio, diluyéndose, de inicio, en el volumen total de sangre, por lo que alcanzan iguales niveles en todos los tejidos del cuerpo, incluyendo al hígado.

9 De este modo se evita, en el caso de los estrógenos, el “efecto del primer paso por el hígado”. Este consiste en que, cuando se toman por boca, las sustancias pasan a alta concentración por la vena porta directa al hígado. Mas concentrados, en estas condiciones, tienen mayor impacto sobre el “laboratorio del organismo” y afectan la producción por éste de sustancias relaciones, por ejemplo, con la coagulación sanguínea, con el transporte de hormonas o con la regulación de la presión arterial. En cambio, si penetran a través de la piel, las hormonas se diluyen de entrada en la totalidad del volumen sanguíneo y su concentración en el momento de atravesar el hígado, al ser menor, altera ínfimamente su funcionamiento.

10 Pou Ferrari, Ricardo, ref (men):42.

2) Las climatéricas también suelen consultar por fatiga, irritabilidad, nerviosismo o depresión. Administrando estrógenos puede mejorarse su calidad de vida. Los gestágenos no disminuyen estos efectos beneficiosos.

3) Atrofia urogenital. Se manifiesta por sequedad vaginal, dispareunia, frecuencia o urgencia miccional. La administración tópica de estrógenos puede ser de gran utilidad.

4) Prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Además de medidas como el ejercicio, la interrupción del cigarrillo, la adecuada administración de calcio y vitamina D, los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea y reducen las fracturas. Algunos progestágenos potencian su acción. Bajas dosis de estrógenos evitan la desmineralización de la columna y el fémur en mujeres mayores, así como en la postmenopausia reciente. Las dosis habituales, han mostrado disminuir el riesgo de fracturas de columna, fémur y antebrazo, en relación con la dosis. También puede plantearse en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres asintomáticas con factores de riesgo para fracturas, mediante el uso de los SERMs, de la tibolona y/o los bifosfonatos.

5) Otros efectos. El aumento de peso observado en mujeres postmenopáusicas está asociado con el envejecimiento y no con la HTR. Los incrementos son menos acentuados en quienes reciben este tratamiento.

6) La disminución de la libido mejora con estrógenos solos, pero las mujeres ooforectomizadas en particular, pueden requerir la adición de andrógenos o la utilización de tibolona.

7) Los estrógenos retardan el desarrollo de la arteriosclerosis en primates ooforectomizadas. Los estudios clínicos han demostrado efectos positivos de los estrógenos sobre factores de riesgo cardiovascular y sobre la función vascular en vasos no arterioscleróticos.

Los efectos de los gestágenos sobre la función vascular no ha sido aclarado. Hay datos preliminares in vitro e in vivo con algunos de estos productos, que muestran acciones vasculares diferentes según la configuración química del producto.

Si hay enfermedad cardiovascular pre existente (por ejemplo aterosclerosis subclínica o historia de *angor pectoris* o infarto de miocardio) el inicio de la HTR puede precipitar eventos cardiovasculares en el primer año de tratamiento, especialmente en mujeres que hace muchos años pasaron la menopausia. Los datos disponibles señalan que la HTR no constituye un medio adecuado para la prevención secundaria de enfermedad cardíaca coronaria. Si se presentan síntomas climatéricos severos en estas pacientes, puede emplearse HTR a bajas dosis.

II. Otras alternativas de tratamiento

Cuando la estrógenoterapia no es tolerada o está contraindicada se pueden considerar varias terapias alternativas. Entre ellas:

- 1) Extractos de hierbas (fitoestrógenos), que no han sido suficientemente investigados. Estos productos también pueden resultar beneficiosos porque reducen la pérdida del calcio óseo.
- 2) Los alfa adrenérgico agonistas, como la clonidina, pueden disminuir algo los sofocos.
- 3) Altas dosis de progestágenos también reducen estos síntomas, pero su seguridad a largo plazo en cuanto al cáncer de mama no ha sido comprobada.
- 4) Puede emplearse la tibolona, un esteroide sintético considerado como una pro-droga con efectos progestacionales, androgénicos y estrogénicos, una vez que ha sido metabolizada por el hígado. No se ha demostrado que reduzca las fracturas.
- 5) Las drogas neuroactivas (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), efectivamente alivian los sofocos.
- 6) Recientes publicaciones muestran que la gabapentina reduce los sofocos.
- 7) Los bifosfonatos pueden ser usados para tratar la osteoporosis, en especial en mujeres mayores con historia de fracturas osteoporóticas. No hay evidencias de que reduzcan las fracturas de fémur en las mujeres menores.
- 8) Los SERMs (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, como por ejemplo el raloxifeno) se utilizan en la prevención y tratamiento de la osteoporosis de la columna en postmenopáusicas. No se ha demostrado su efecto en el sentido de reducir las fracturas de cadera. No alivian los síntomas climatéricos, ni los vinculados a la atrofia uro-genital.

III. Progestágenos

Deben ser empleados para proteger el endometrio, en forma secuencial (cada mes o cada tres meses). Podrían aumentar el riesgo de cáncer de mama.

IV. Contraindicaciones de la HTR

Las hormonas sexuales femeninas no deben usarse:

- 1) en caso de antecedente personal de cáncer de mama o de otros cánceres dependientes de los estrógenos.
- 2) si se tiene hiperplasia endometrial o si hay sangrado genital de origen no aclarado.

3) si hay antecedentes de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, hipertensión no tratada, enfermedad hepática activa, hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias contenidas o *Porphiria cutane tarda*.

V. Inicio del tratamiento

Cuando aparecen los síntomas menopáusicos o si se requiere regular las alteraciones menstruales, particularmente si son frecuentes o profusas, pueden utilizarse los anticonceptivos orales (preferentemente de baja dosis).

Al comienzo, de suponer que aún se segregan estrógenos, es preferible utilizar la modalidad secuencial. Más adelante, se pasará a la combinada continua, la que asegura la ausencia de sangrados. El comienzo precoz de la HTR es de gran importancia no solo para calmar los síntomas sino también para evitar las consecuencias cardiovasculares y neurológicas del déficit estrogénico.

VI. Dosis

Las dosis de hormonas han de ser las mínimas necesarias para aliviar los síntomas. Serán reevaluadas entre 8 y 12 semanas luego del inicio del tratamiento por si se requiere un ajuste de la dosis. Periódicamente es conveniente probar si todavía son necesarias, mediante una progresiva reducción de la dosis, observando si reaparecen o no los síntomas.

Las mujeres con falla ovárica prematura suelen requerir dosis mayores que las de más edad. En las primeras es conveniente el empleo de contraceptivos hormonales.

Continuándose la HTR de la forma como acaba de ser visto, a los dos o tres años puede interrumpirse y observar si todavía es necesaria. Si no aparecen síntomas, no es preciso reiniciarla.

Para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis, sólo la HTR prolongada es efectiva. Puede ser la opción inicial en mujeres jóvenes con alto riesgo de esta enfermedad, prosiguiendo luego por SERMs o bifosfonatos.

La vía no oral es beneficiosa para evitar el efecto del primer paso por el hígado, esencialmente en mujeres con hipertrigliceridemia, enfermedad hepática, migraña, cefaleas y riesgo de trombosis.

En mujeres con síntomas urogenitales persistentes pese a la terapia sistémica, se recomienda la administración de hormonas por vía vaginal, debiéndose vigilar periódicamente el espesor endometrial, mediante ecografía transvaginal.

VII. Evaluación previa al inicio y durante la HTR

- 1) La evaluación previa al inicio incluye interrogatorio y examen físico, así como medida del peso y de la presión arterial. La historia debe estar dirigida a descartar las potenciales indicaciones y contraindicaciones de HTR, incluyendo síntomas climatéricos, antecedentes personales o familiares de osteoporosis, trombosis, cáncer de mama y enfermedad cardiovascular.
- 2) Las investigaciones adicionales deben solicitarse de acuerdo a los dictados de la clínica. Los exámenes para-clínicos se solicitarían cada año. La mamografía, a repetir periódicamente, puede mostrar aumento de la densidad, especialmente si se emplea HTR combinada continua en altas dosis. Para evitar dificultades, es conveniente, en estos casos, interrumpir la HTR durante las dos a cuatro semanas previas a la toma de la misma.
- 3) La aparición de genitorragias anormales en pacientes que reciben HTR secuencial requiere investigación, no así para las que no sangran con esta modalidad de tratamiento.
- 4) Las mediciones de la densidad ósea se efectuarán con la periodicidad acostumbrada, con espacios no menores a un año.
- 5) La indicación de HTR debe ser reconsiderada en ocasión de cada control anual. Si se decide continuar, es preciso tener presente la posibilidad de una reducción de la dosis. El tratamiento de la osteoporosis debe proseguirse independientemente de los síntomas climatéricos en pacientes con alto riesgo de esta afección.

VIII. HTR y riesgo de cáncer

- 1) Cáncer de mama. Los esteroides sexuales afectan la evolución de los neoplasmas de maneras diversas. La probabilidad de diagnóstico de cáncer de mama puede estar aumentada cuando se emplea HTR por períodos largos, en tanto que el de colon se ve reducido. Sin embargo, la mayoría de las mujeres temen más al primero que a cualquier otro y esto afecta su aceptación de la HTR. Los estrógenos empleados solos aumentan el riesgo de cáncer de endometrio, lo que es minimizado si se utilizan los progestágenos.
- 2) Otros cánceres, como el de cuello y ovario no son contraindicación.
- 3) Con referencia al cáncer de mama, el riesgo puede ser incrementado por la duración total de la exposición a estrógenos y gestágenos endógenos o exógenos. Los gestágenos han mostrado una potenciación de los efectos proliferativos de los estrógenos. Se han visto incrementos de la incidencia en mujeres que reciben HTR combinada o secuencial por largo tiempo, pero no se ha asociado con aumento de la mortalidad en la mayoría de los estudios. No

parece haber diferencias entre los diferentes gestágenos. Se ha reportado un incremento del riesgo con el uso de la tibolona. En el estudio WHI se comprueba que no hay aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas solo con estrógenos durante 7 años en promedio. En base a los estudios randomizados, placebo controlados, con la terapia combinada el aumento del riesgo asociado con factores como menarca tardía (menos de 11 años), primer embarazo luego de los 35 años, la nuliparidad, la ingesta moderada de alcohol (520 grs/día). El riesgo por HTR es mucho menor que el asociado con la obesidad. El pronóstico de los cánceres mamarios detectados en las usuarias es peor que en las no usuarias. El tamaño del tumor es ligeramente mayor y la afectación de los ganglios linfáticos más frecuente entre las usuarias. El tipo de hormona, el tipo de combinación y la vía no afectan el riesgo de cáncer de mama.

4) El riesgo vuelve a ser el de las que nunca usaron HTR luego de los 5 años de interrumpir la terapia. El uso de dosis vaginales aajas de estrógenos no incrementa el riesgo de cáncer de mama.

IX. HTR y trombosis venosa profunda

Varios estudios observacionales e intervencionistas han mostrado que la HTR aumenta el riesgo de trombosis venosa, multiplicándolo por 2 o 3. En el WHI el número adicional de casos, en el grupo de mujeres de 50 a 59 años fue de 5 ó 6 por cada 1000 en un período de 5 años. Con estrógenos transdérmicos no se ha corroborado este incremento del riesgo.

Dicho estudio mostró un significativo aumento en los accidentes cardiovasculares en el primer año de tratamiento con la terapia combinada, que en números absolutos fue de dos casos adicionales por cada 1000 mujeres en el primer año. Hubo un aumento absoluto de 3 a 5 casos por cada 1000 mujeres en 5 años. No se sabe si esto es aplicable también a las bajas dosis, a otras combinaciones terapéuticas o vías de administración. No se sabe si esto es aplicable en general a las mujeres en quienes el tratamiento se inició alrededor del momento de la menopausia, ya que en el WHI no se reportó aumentos de los accidentes cardiovasculares en mujeres a menos de diez años de su última menstruación.

Hay un leve aumento del riesgo de accidente vascular isquémico encefálico, con 4 casos adicionales por cada 1000 mujeres durante cinco años de tratamiento.

Tanto los riesgos de trombosis como de accidentes vasculares encefálicos se ven disminuidos cuando se utilizan dosis menores.

De todos modos, la HTR no debe usarse como prevención secundaria en casos de mujeres con arteriosclerosis subclínica.