

Análisis crítico de un artículo

Terapia hormonal de reemplazo... *primum non nocere*

Claudio Vera P-G¹.
Gabriel Rada G².

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: 321-33.

CONTEXT: Despite decades of accumulated observational evidence, the balance of risks and benefits for hormone use in healthy postmenopausal women remains uncertain. OBJECTIVE: To assess the major health benefits and risks of the most commonly used combined hormone preparation in the United States. DESIGN: Estrogen plus progestin component of the Women's Health Initiative, a randomized controlled primary prevention trial (planned duration, 8.5 years) in which 16608 postmenopausal women aged 50-79 years with an intact uterus at baseline were recruited by 40 US clinical centers in 1993-1998. INTERVENTIONS: Participants received conjugated equine estrogens, 0.625 mg/d, plus medroxyprogesterone acetate, 2.5 mg/d, in 1 tablet (n = 8506) or placebo (n = 8102). MAIN OUTCOMES MEASURES: The primary outcome was coronary heart disease (CHD) (nonfatal myocardial infarction and CHD death), with invasive breast cancer as the primary adverse outcome. A global index summarizing the balance of risks and benefits included the 2 primary outcomes plus stroke, pulmonary embolism (PE), endometrial cancer, colorectal cancer, hip fracture, and death due to other causes. RESULTS: On May 31, 2002, after a mean of 5.2 years of follow-up, the data and safety monitoring board recommended stopping the trial of estrogen plus progestin vs placebo because the test statistic for invasive breast cancer exceeded the stopping boundary for this adverse effect and the global index statistic supported risks exceeding benefits. This report includes data on the major clinical outcomes through April 30, 2002. Estimated hazard ratios (HRs) (nominal 95% confidence intervals [CIs]) were as follows: CHD, 1.29 (1.02-1.63) with 286 cases; breast cancer, 1.26 (1.00-1.59) with 290 cases; stroke, 1.41 (1.07-1.85) with 212 cases; PE, 2.13 (1.39-3.25) with 101 cases; colorectal cancer, 0.63 (0.43-0.92) with 112 cases; endometrial cancer, 0.83 (0.47-1.47) with 47 cases; hip fracture, 0.66 (0.45-0.98) with 106 cases; and death due to other causes, 0.92 (0.74-1.14) with 331 cases. Corresponding HRs (nominal 95% CIs) for composite outcomes were 1.22 (1.09-1.36) for total cardiovascular disease (arterial and venous disease), 1.03 (0.90-1.17) for total cancer, 0.76 (0.69-0.85) for combined fractures, 0.98 (0.82-1.18) for total mortality, and 1.15 (1.03-1.28) for the global index. Absolute excess risks per 10,000 person years attributable to estrogen plus progestin were 7 more CHD events, 8 more strokes, 8 more PEs, and 8 more invasive breast cancers, while absolute risk reductions per 10,000 person years were 6 fewer colorectal cancers and 5 fewer hip fractures. The absolute excess risk of events included in the global index was 19 per 10,000 person years. CONCLUSIONS: Overall health risks exceeded benefits from use of combined estrogen plus progestin for an average 5.2 years follow up among healthy postmenopausal US women. All cause mortality was not affected during the trial. The risk benefit profile found in this trial is not consistent with the requirements for a viable intervention for primary prevention of chronic diseases, and the results indicate that this regimen should not be initiated or continued for primary prevention of CHD.

¹Departamento de Ginecología-Obstetricia, PUC

²Residente de Medicina Interna, PUC

Revisado por la Unidad de Medicina Basada en Evidencia UC (UMBE-UC).

CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES:

La terapia hormonal de reemplazo combinada continua en mujeres posmenopáusicas sanas, disminuye el riesgo de fracturas, pero no disminuye y probablemente aumenta el riesgo de eventos coronarios y cáncer de mama a mediano plazo.

PREGUNTA CLÍNICA:

¿Tiene más beneficios que riesgos la terapia hormonal de reemplazo combinada continua cuando se aplica a pacientes posmenopáusicas sanas?

CONTEXTO:

En base a los beneficios descritos en grandes estudios observacionales, el uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) ha ido alcanzando un grupo cada vez mayor de mujeres. Su utilidad en prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria, se ha planteado como el principal argumento para extenderla al mayor número posible de pacientes. El estudio HERS II¹, en prevención secundaria de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas, demostró la ausencia de beneficio en este grupo de pacientes. El estudio WHI es el primer gran estudio de THR en prevención primaria.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Pacientes: mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años, no hysterectomizadas, sanas, sin antecedentes de cáncer de cualquier origen en los últimos 10 años. **Intervención:** estrógenos conjugados 0,625 mg y acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg diarios vía oral. **Comparación:** placebo. **Outcomes:** Primarios: eventos coronarios y cáncer de mama. Secundarios: Fracturas, accidente vascular encefálico, otros tipos de cáncer, enfermedad tromboembólica. Índice global: primer evento en los outcomes de accidente vascular encefálico, evento coronario, tromboembolismo pulmonar, cáncer de mama, cáncer endometrial, fractura de cadera y muerte por otras causas. **Seguimiento:** promedio 5,2 años (rango de 3,5 a 8,5 años).

VALIDEZ:

1. Randomizado:	SI
2. Secuencia de asignación oculta:	SI
3. Porcentaje de seguimiento:	96,5%
4. Análisis con intención de tratar:	SI
5. Fueron ciegos a la intervención:	
Pacientes:	SI
Tratantes:	SI
Recolectores de datos:	SI
Adjudicadores de eventos:	SI
Analistas de datos:	SI

RESULTADOS

Resultado	Tasa de eventos Grupo con THR	Tasa de eventos Grupo placebo	RRR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Cardiopatía coronaria	0,019	0,015	-27% (-53% a 0%)	-250 (-13754 a -126)
Total cardiovascular*	0,082	0,067	-22% (-34% a -10%)	-67 (-142 a -44)
Cáncer de mama invasor	0,020	0,015	-33% (-60% a -7%)	-200 (-982 a -111)
Fracturas	0,076	0,097	22% (13% a 30%)	48 (34 a 80)
Índice global	0,088	0,077	-14% (-25% a -3%)	-91 (-319 a -52)

RRR= Reducción relativa de riesgo, si es negativa significa incremento relativo de riesgo (IRR).
 NNT= Número necesario para tratar, si es negativo significa número necesario para hacer daño (NNH).
 IC= Intervalo de confianza.
 *Incluye muertes por cardiopatía coronaria, infartos no fatales, bypass coronario, angioplastia coronaria, accidente vascular encefálico, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

COMENTARIOS Y APLICACIÓN PRÁCTICA:

- El estudio cumple con todos los criterios de validez, excepto que los tratantes no fueron ciegos en 40,4% en el grupo tratado y 6,7% en el grupo placebo.
- Los resultados pueden subestimar el efecto real, debido a la baja adherencia y al entrecruzamiento de los grupos.
- Los probables riesgos superan los beneficios al ser analizados en un índice global. El estudio debió ser suspendido antes de tiempo, ya que el riesgo de cáncer de mama junto al índice global superaron el límite de riesgo preestablecido.
- Aunque en términos relativos parece haber un efecto muy importante, en términos absolutos los efectos son discretos.
- Los resultados están limitados al régimen de terapia hormonal de reemplazo utilizado.

REFERENCIAS

1. HULLEY S, GRADY D, BUSH T, FURBERG C, HERRINGTON D, RIGGS B, VITTINGHOFF E, FOR THE HEART AND ESTROGEN/PROGESTIN REPLACEMENT STUDY RESEARCH GROUP. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.