

Terapia Hormonal de Reemplazo

-Resignificación del Estudio WHI nueve años después-



Dr. Eduardo Storch*

Ex Profesor Agregado de
Ginecología y Obstetricia.

Ex Presidente de la Sociedad Uruguaya
de Endocrinología Ginecológica y
Menopausia (SUEGYM).

Experto en Menopausia de la
Federación Latino Americana
de Sociedades de Climaterio
y Menopausia (FLASCYM)

Ex Representante de Uruguay ante
la International Menopause Society
Miembro de la Comisión Internacional
de la North American Menopause
Society

- En el presente artículo se revisan algunos aspectos del método utilizado en el estudio WHI, que en 2002 cuestionó la vigencia de la Terapia Hormonal de Reemplazo, el análisis realizado y la forma en que se presentaron los datos a los medios.
- Son atendibles los cuestionamientos a dicho estudio, por parte de varios importantes autores... *“en contraste a las conclusiones a que arriban los investigadores del WHI, el tratamiento de la mujer post menopáusica mediante la asociación de estrógenos y progesterona, no aumenta los riesgos de enfermedad cardiovascular, el cáncer invasivo de la mama, los accidentes vasculares encefálicos ni los tromboembolismos.”* ⁽¹²⁾
- Dado el peso de la evidencia actual, *las mujeres menopáusicas sintomáticas que ven afectada seriamente su calidad de vida, **deberían sentirse seguras** si reciben Tratamiento Hormonal de Reemplazo desde el inicio de la menopausia* y por el tiempo que sea necesario, para controlar esos síntomas. ⁽¹⁴⁾

Palabras clave: Menopausia, tratamiento hormonal, calidad de vida.

Análisis epistemológico de la investigación

En el año 2002 se publicó en la revista JAMA (*Journal of the American Medical Association*) el estudio “*Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial*”, conocido por las siglas WHI.⁽¹⁾

En esta ocasión se desea considerar la *epistemología de la investigación médica* (del griego, *Episteme: conocimiento y Logos: teoría*) así como resignificar los conceptos del estudio a casi 9 años del mismo.

Una idea o un concepto *se resignifica* cuando adquiere un significado nuevo, que se agrega al que ya tenía, o lo cambia por completo. Esto ocurre por lo general cuando se cambia el contexto en el cual el concepto o la idea se aplican y esto es lo que ha pasado con el estudio WHI desde el mismo momento de su publicación. Desde entonces son cientos los trabajos que lo han cuestionado.

En este artículo se considerarán algunos de esos trabajos, que sintetizan muy concretamente los problemas que surgen en la investigación médica y en la forma de presentar y analizar los resultados.

El Dr. Michael Power y colaboradores,⁽²⁾ publicaron en el año 2009 en *Menopause*, la revista de la *North American Menopause Society* (NAMS) un interesante estudio en el que destacan desde el mismo título del trabajo, la *actitud escéptica* que tienen los ginecólogos con respecto a las evidencias de la hormonoterapia de reemplazo (HTR) del estudio WHI.

Los resultados de las encuestas del propio *Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología* (ACOG) desde 2002, denominada “*Follow Up 1*” y del ACOG *Collaborative Ambulatory Research Network* denominada “*Follow Up 2*”, revelan como menciona Power y colaboradores, que la mayoría de los médicos encuestados por el ACOG fueron escépticos sobre los resultados del WHI.

* Correo Electrónico: eduardo.storch@gmail.com

Los médicos estimaron que era más necesario:

- conocer la *ética* para realizar ese estudio,
- entender la diferencia entre **Validación Interna** (es decir *cuán bien realizado está el estudio*) y la **Validación Externa** (o sea *la aplicabilidad en la práctica clínica*) y
- obtener orientación de cómo utilizar la Evidencia Científica de los estudios con Nivel de Evidencia 1 (*estudios prospectivos, aleatorios, doble ciego*).

En una editorial de la revista *Menopause* JoAnn Pinkerton y Robert Wild⁽³⁾ manifestaban que la *Sociedad Norteamericana de Menopausia* (NAMS) entendía que existía necesidad de integrar la Medicina Basada en la Evidencia en la práctica clínica.

Basaban esta necesidad ante la información abrumadora y conflictiva, al desacuerdo entre expertos de cómo se debe interpretar la información, a la confusión de las pacientes sobre “*qué creer y a quién creer*” y a la existencia de celebridades y expertos autoproclamados que promueven recomendaciones sin base científica.

Según refieren los propios voceros de la Medicina Basada en la Evidencia^(4,5) ésta no constituye un “*recetario*” de medicina, no se restringe a los ensayos clínicos aleatorios y meta-análisis, sino que consiste en el uso consciente, explícito y juicioso de las mejores y más actuales evidencias o pruebas, en la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes, lo cual parece contradecirse con el comentario de los médicos consultados por los estudios del Follow Up 1 y 2 del ACOG, mencionados anteriormente.

El problema radica en que la propia información de los estudios con *Nivel de Evidencia 1* (NE1) que son los estudios bien diseñados, prospectivos y aleatorios, puede ser confusa y aportar datos erróneos. Estos estudios también varían en cuanto a su Rigor Científico (*Consistencia Interna*) y a su Aplicación Clínica (*Validación Externa*) lo cual conduce al escepticismo entre los clínicos y las pacientes.

Como manifiestan Bluming y Tavris,⁽⁶⁾ tanto los estudios prospectivos como los observacionales tienen sus “*fuerzas y sus debilidades*” y consideran jocosamente que son como “*Los Diez Mandamientos*”, un buen ideal, pero difícil de alcanzar en la práctica. Estos autores sostienen que, como debería ser siempre, se debe contemplar “*todo*” el patrón de evidencias, más que los resultados de un único estudio.

David Slawson y colaboradores, Profesores de Medicina Familiar de la Universidad de Virginia en EEUU, han acuñado en los años 90 el término de POEMs que significa “*Patient-Oriented Evidence that Matters*”.⁽⁷⁾ Es decir, “*La Evidencia que Importa, Orientada al Paciente*”.

Según Richard Smith, un POEM debe cumplir con tres criterios:⁽⁸⁾

- contener una interrogante que confronte a los médicos,
- cuantificar resultados que interesen a médicos y pacientes (*síntomas, morbilidad, mortalidad, calidad de vida, etc.*)

- tener el potencial de cambiar la conducta médica.

Para Smith, muchos artículos informan sobre los mecanismos de una enfermedad, su etiología, prevalencia, fisiopatología y farmacología, pero si bien usualmente estos datos son válidos, pocas veces son relevantes para los médicos y no le interesan a los pacientes.

Algo que debe ser tenido en cuenta más frecuentemente, sobre todo en medicina, tanto en la investigación como en la práctica clínica, es “*lo impredecible*” de ciertos acontecimientos y las consecuencias que dichos acontecimientos pueden tener.

Nassim Nicholas Taleb,⁽⁹⁾ Profesor de “*Ciencias de la Incertidumbre*” de la Universidad de Massachusetts, en Amherst, es matemático empírico, analista del comportamiento económico de los individuos, investigador de las reglas y la lógica de la suerte, la incertidumbre, la probabilidad y el saber.

Según Taleb, si tenemos en cuenta la idea fundamental de la incertidumbre, para tomar una decisión, debemos centrarnos en las consecuencias, qué podemos conocer, más que en las probabilidades, que no podemos conocer.

Siguiendo al filósofo y sociólogo Popper, Taleb denomina cisnes negros a los eventos altamente improbables, los cuales tienen tres características principales:

- son una rareza,
- producen un impacto tremendo,
- pese a su condición de rareza, la naturaleza humana hace que se inventen explicaciones de su existencia después del hecho, con lo que se hacen explicables y predecibles.

En un reportaje realizado al académico argentino Alberto Agrest⁽¹⁰⁾, este también se refiere a la incertidumbre, entre otros importantes conceptos, afirmando que:

- la medicina es una profesión que trabaja con la incertidumbre,
- la incertidumbre se debe tolerar,
- la búsqueda de seguridad es la búsqueda de lo imposible,
- el azar juega un papel muy importante en la vida, de modo que no se puede controlar todo,
- hay que tener claro que uno no sabe todo y que el pronóstico es muy aleatorio siempre,
- cada uno debe hacer lo mejor que sabe, lo mejor que puede y lo mejor que debe.

Steven Pinker, Profesor de Psicología y Director del Centro para la Neurociencia Cognitiva en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), hace interesantes observaciones en su libro “*Cómo Funciona la Mente*”,⁽¹¹⁾ que también deberían tenerse muy en cuenta tanto cuando se escribe, como cuando se interpreta, un artículo de investigación médica.

Pregunta Pinker en su libro: En una muestra de mujeres entre 35 y 50 años, cuatro de cada 100 desarrollan cáncer de mama en el lapso de un año. ¿Una mujer de 49 años tiene por lo tanto un 4% de probabilidades de tener un

cáncer de mama en el próximo año? No hay respuesta para esta pregunta.

Continúa preguntando: *Supongamos ahora que en una muestra de mujeres entre 45 y 90 años once de cada 100 desarrollan cáncer de mama en el lapso de un año. ¿Tiene por lo tanto la misma mujer del ejemplo anterior con 49 años, un 4% o un 11% de probabilidades de tener un cáncer de mama en el próximo año?*

Y finalmente dice: *En el supuesto caso que las mujeres entre los 45 y los 49 años cuyas madres tuvieron cáncer de mama tienen el 22% de posibilidad de desarrollarlo. ¿La mujer del ejemplo tendrá el 4%, el 11% o el 22% de posibilidades de desarrollarlo?*

Cuestionamientos al estudio WHI

Con respecto al estudio del WHI, al analizar la metodología empleada y las conclusiones alcanzadas se pueden apreciar varios sesgos en el mismo, a pesar de ser considerado como un estudio con NE 1.

Varios artículos científicos lo han criticado desde su misma aparición y por la forma en que fue presentado, pero en esta oportunidad el interés estará centrado en algunos aspectos del método utilizado, el análisis realizado y la forma en que se presentaron los datos.

El Profesor James Clark,⁽¹²⁾ en el año 2006 escribió un interesante artículo, lamentablemente poco difundido, en el cual criticaba al estudio del WHI. Es muy interesante destacar que Clark es Profesor del Departamento de Biología Celular y Molecular del Baylor College of Medicine en Houston, Texas, por tanto no se dedica a tratar pacientes climatéricas y no tiene intereses vinculados con la industria farmacéutica, sino más bien, con la investigación científica.

Para este autor *“en contraste a las conclusiones a que arriban los investigadores del WHI, el tratamiento de la mujer post menopáusica mediante la asociación de estrógenos y progesterona, no aumenta los riesgos de enfermedad cardiovascular, el cáncer invasivo de la mama, los accidentes vasculares encefálicos ni los tromboembolismos”*, no obstante, los autores del WHI, concluyeron que el tratamiento hormonal en la post menopausia aumentaba el riesgo para todas esas enfermedades.

Según Clark, cuando esa información fue divulgada a *“los medios”*, provocó mucha confusión entre las pacientes así como entre los médicos, y como consecuencia, muchas mujeres abandonaron o no iniciaron dicho tratamiento y no se beneficiaron de los potenciales efectos beneficiosos del mismo. Las consecuencias finales de estas conclusiones incorrectas aún están por ser determinadas, pero es de esperarse que muchas mujeres padezcan enfermedades que el tratamiento hubiese podido prevenir.

Un artículo de revisión escrito por sugerencia del American Council of Science and Health cuyo panel aportó muchas y muy útiles sugerencias, ha sido el que nos ha estimulado a abordar este tema. El artículo fue escrito

por los Profesores Avrum Bluming y Carol Tavis bajo el título *“Hormone Replacement Therapy: Real Concerns and False Alarms”* y fue publicado nada menos que en el Cancer Journal.⁽¹³⁾

Es muy interesante destacar aquí también, que el Profesor Bluming es Master del American College of Physicians, Profesor de Medicina de la Universidad de Southern California, Oncólogo y Ex Investigador del Instituto Nacional de Cáncer, y que la Profesora Tavis es Psicóloga Social, Miembro de la Asociación de Ciencias Psicológicas, que ninguno tiene intereses en la industria farmacéutica y que incluso la Dra. Tavis ha sido muy crítica con los frecuentes sesgos de las investigaciones realizadas por la misma.

Bluming y Tavis destacan que el estudio WHI, que tuvo un costo de US\$ 1.000.000.000 (mil millones de dólares) estuvo a cargo de médicos especialistas en estadística y epidemiología y que sus resultados provocaron la caída de la indicación del tratamiento hormonal de reemplazo en aproximadamente 50%. Debido a esos resultados la mayoría de las mujeres en los Estados Unidos de Norteamérica no recibe ninguna forma de tratamiento hormonal y aquellas que lo hacen, es por un promedio de 3 años.

Sin embargo, Bluming y Tavis sostienen que es sorprendente la enorme discrepancia entre la creencia sobre el peligro del tratamiento hormonal y la falta de datos que puedan sostener esas ideas. Sobre todo, en el entendido que la ciencia es un proceso, y *“un único estudio”*, no puede dar una respuesta definitiva a ninguna interrogante.

Los autores señalan que, dos errores estadísticos comunes en la investigación sobre el tratamiento hormonal de reemplazo han contribuido a que las dudas sobre el mismo sigan persistiendo:

- el *“Data Mining”*,
- la forma en que se presentan los datos.

El *“Data Mining”*

El Data Mining se refiere al proceso que utilizan algunos investigadores, cuando hurgan retrospectivamente en los datos de una gran base de datos, en busca de algo que pudiera verse como un factor de riesgo significativo.

El Data Mining o Minería de Datos, como también se le conoce en español, consiste en un conjunto de técnicas y tecnologías que permiten explorar grandes bases de datos, de manera automática o semiautomática, con el objetivo de encontrar patrones repetitivos, tendencias o reglas que expliquen el comportamiento de los datos en un determinado contexto.

Al Data Mining o Data Dredging (*Dragado de datos*) como también se le llama, consiste por tanto en la subestadificación retrospectiva, lo cual constituye una práctica severamente desaprobada en investigación.

Algunos la utilizan cuando habiendo fracasado en encontrar asociaciones estadísticamente significativas, que podría haber habido entre algunos factores de riesgo y enfermedad y que habían sido planteados previamente en

la hipótesis de trabajo, retornan a los datos y comienzan a “revolver” buscando algún otro factor que sí pudiera tener una relación estadística con la variable dependiente investigada.

Cuando existe una base de datos de miles de personas, muchas veces alguna relación puede ser desenterrada retrospectivamente y por casualidad convertirse estadísticamente significativa.

Bluming y Tavis sostienen que, debido a lo antes señalado, la relación entre el tratamiento hormonal de reemplazo y cáncer de mama, sigue siendo poco clara a pesar de la vasta cantidad de estudios que se han realizado durante décadas y que solamente han aportado una mezcolanza de hallazgos, que aún ameritan explicación.

Forma de presentación de los datos

Cuando los datos se presentan en porcentajes, como suele hacerse habitualmente, pueden parecer más importantes de lo que son.

Sin embargo, los medios y muchos investigadores suelen hacerlo de ese modo. Por ejemplo, un aumento de 100 a 300 en 10.000, corresponde a 300%. Por otra parte un aumento de 1 a 3 en 10.000, también corresponde a 300%.

Es por ello, que en estudios de decenas de miles de personas, pequeñas relaciones pueden ser “significativas”

estadísticamente, pero en la práctica ello puede no significar mucho por el poco número de casos. Por lo tanto, siempre se debe conocer el número basal “absoluto”.

Para evitar errores en la forma de presentación de los datos, la estrategia para comunicarlos, debe ser especificada “previamente al conocimiento de los mismos”.

Se debe desestimular la presentación selectiva de datos y/o poner énfasis en resultados significativos, obtenidos del análisis de subgrupos de post facto.

Conclusiones

Según Shapiro,⁽¹⁴⁾ siguiendo una línea similar a la idea ya mencionada del “*Patient-Oriented Evidence that Matters*”, es decir, “*La Evidencia que Importa, Orientada al Paciente*” (POEM); en el futuro cercano, aquellos que estén involucrados en el manejo de la menopausia deberán continuar utilizando su criterio clínico, informado, pero no controlado por la evidencia epidemiológica. Este autor afirma, que dado el peso de la evidencia, las mujeres menopáusicas sintomáticas que ven afectada seriamente su calidad de vida, deberían sentirse seguras si reciben tratamiento hormonal de reemplazo desde el inicio de la menopausia y por el tiempo que sea necesario, para controlar esos síntomas.

Bibliografía

1. JAMA 288:321-333; 2002.
2. Menopause Vol.16, No. 3; pp. 500-508, 2009.
3. Menopause, May-June, 2009, Vol., 16, No.3, pp. 438-441.
4. Sackett D, Rosenberg W; Muir Gray J.A. et. Al. Medicina Basada en la Evidencia: Lo qué es y lo qué no. BMJ 1996; 312 (13 Jan):71-2.
5. <http://www.infodoctor.org/rafabravo/mbe3.html>.
6. Hormone Replacement Therapy: Real Concerns and False Alarms Bluming A, Tavis C. The cancer Journal March/April 2009. Volume 15, Issue 2, 92-168.
7. InfoPOEMs - <http://www.essentialevidenceplus.com/aboutus.cfm>
8. A POEM a week for the BMJ. Richard Smith. BMJ 2002 November 2;325(7371): 983 <http://revistapracticamedicapoem.blogspot.com>.
9. El Cisne Negro. El Impacto de lo altamente Improbable. Nassim Nicholas Taleb. Paidós, 2008.
10. <http://www.intramed.net>.
11. Cómo Funciona la mente. Ediciones Destino. Enero 2001. Título original, How the mind works (1997).
12. Clark J. Nuclear Receptor Signaling (2006) 4, e023.
13. Avrum Bluming and Carol Tavis; “Hormone Replacement Therapy: Real Concerns and False Alarms” Review Article; Cancer Journal; March/April 2009; Volume 15; Issue 2; pp. 93-168.
14. S. Shapiro. Recent epidemiological evidence relevant to the clinical management of the Menopause. Department of Family Medicine and Public Health. University of Cape Town Medical School, South Africa. Climateric 2007; 10(Suppl2)2-15.