

La enfermedad coronaria constituye una de las principales causas de morbimortalidad en las mujeres y su riesgo comienza aumentar luego de la menopausia. La enfermedad cardiovascular tiene un comienzo más tardío en las mujeres que en los hombres; y el estudio Framingham demostró niveles más altos de colesterol durante esta etapa de la vida. De esto se desprende la hipótesis de un efecto cardioprotector por parte de los estrógenos. Por otro lado, este efecto protector de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) se atribuía a un mejor perfil lipídico reportado tanto en los estudios observacionales como en los ensayos clínicos. El estudio PEPI¹ demostró una reducción del 12% en LDL-colesterol en el grupo tratado (también reportado en otros trabajos²), sumado a un incremento en HDL-colesterol del 10-12%. Un tercer beneficio se obtenía a partir de la reducción de la lipoproteína a (Lp(a))³, aunque con respecto a esto último los trabajos no eran consistentes. El estudio ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study) observó que en las mujeres con enfermedad coronaria no se obtenía beneficio, pero que a largo plazo (10 años) prevenía su progresión. Pero los trabajos a este nivel tampoco eran consistentes. También se propuso un efecto vasodilatador del estrógeno a través de la producción de prostacolina endotelial.

Estudios observacionales y TRH...

Se publicaron más de 30 estudios que evaluaban la asociación entre TRH y enfermedad cardiovascular. Estos trabajos demostraban una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares y en la mortalidad total. Tal vez el estudio más fuerte de esta categoría fue el Nurses' Health Study⁴ donde, en una cohorte de más de 32.000 mujeres postmenopáusicas que usaban TRH, se observó una reducción de infarto de miocardio (IAM) fatal y no fatal a 4 años del orden del 70%. Más aún, después de 16 años de seguimiento, Grodstein⁵ reportaba resultados similares en cuanto al beneficio, ya que el RR ajustado de enfermedad cardiovascular para las usuarias de TRH fue de 0.6 (IC 95% 0.43-0.83). En el Iowa Women Health Study⁶ los resultados fueron similares. Otro estudio sueco⁷ también demostró luego de un seguimiento de casi 6 años a más de 23.000 mujeres un efecto beneficioso, con una reducción del 31% para IAM (RR 0.69 IC 95% 0.54-0.86). Los meta-análisis de estudios observacionales también sugerían una reducción entre el 30 y 50% de eventos cardiovasculares.

No obstante, en todos estos estudios la crítica más importante se basó en una probable sobreestimación del beneficio de la TRH atribuido fundamentalmente al hecho de que las mujeres que elegían usar hormonas eran sistemáticamente diferentes en cuanto a sus cuidados globales y su estado de salud que aquellas que no la utilizaban.

Ensayos clínicos controlados aleatorizados (EC-CAs) y TRH...

En síntesis, hasta mediados de 1998, la TRH se recomendaba a aquellas mujeres menopáusicas con alto riesgo cardiovascular y con factores de riesgo para osteoporosis. Esta recomendación surgía a partir de los estudios observacionales arriba mencionados que estimaban un claro beneficio para las mujeres con enfermedad coronaria (EC) establecida. Pero, en agosto de 1998 se publicó el HERS (Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study)⁸ que constituyó el primer ensayo clínico controlado y aleatorizado que evaluaba los efectos de la TRH con relación al riesgo cardiovascular en mujeres con EC (prevención secundaria). Este trabajo se diseñó para evaluar si el uso de estrógenos más progestágenos alteraba la morbimortalidad de las mujeres con EC establecida. En este estudio, a

pesar de no haber hallado diferencias significativas en los puntos finales, se observó un aumento significativo de los eventos tromboembólicos y de cólicos biliares en las pacientes que recibieron la intervención. No se observaron diferencias en la incidencia de fracturas o de cánceres, aunque el colesterol HDL y el LDL se redujeron en un 10% y un 11% respectivamente.

Recientemente, se publicó otro estudio que comparaba los diámetros arteriales en mujeres con EC establecida, con y sin uso de TRH y tampoco observaron diferencias significativas en los diámetros arteriales entre ambos grupos⁹.

A partir de estos estudios uno podría concluir que la TRH parecía no beneficiar a las pacientes menopáusicas con EC establecida y que su uso se asoció a una mayor incidencia de efectos adversos, al menos durante los primeros 5 años de tratamiento. La recomendación, entonces, fue no iniciar TRH para la prevención secundaria de enfermedad coronaria.

Al HERS se le cuestionó la edad promedio de las pacientes y que, según la tendencia beneficiosa observada luego del primer año del estudio, no quedaba claro si se reducía o no el riesgo de eventos vasculares a más largo plazo. Para ello se diseñó la segunda parte de este estudio (llamado HERSII)¹⁰, cuyo objetivo era verificar si había diferencia significativa en los siguientes cuatro años entre usuarias de TRH con respecto a puntos finales cardiovasculares. Finalmente no demostró diferencias significativas en los eventos cardiovasculares (RH, 1.00; 95% CI 0.77-1.29), lo cual confirma la falta de beneficio en prevención secundaria de la hormonoterapia de reemplazo en mujeres con enfermedad coronaria establecida¹¹. (ver resumen y comentario en este número de EVIDENCIA).

En cuanto a prevención primaria, se esperaban los resultados de WHI (Women Health Initiative Study) y del WISDOM (Women International Study of Long Duration Oestrogen After Menopause Trial), dado que la mayoría de los estudios publicados hasta julio de 2002 sobre los efectos beneficiosos o protectores de la TRH en relación al riesgo cardiovascular no habían sido controlados ni aleatorizados.

Por otro lado, la publicación de datos provenientes de nuevos estudios de cohorte prospectivos seguían "confirmando" el efecto beneficioso de la TRH en prevención primaria¹². De hecho en este estudio observacional se observó una importante reducción de la incidencia de enfermedad coronaria del 31% implementando tres estrategias: 1) reducción del tabaquismo, 2) mejoría de la dieta y 3) uso de TRH. Tomados de manera individual, se le atribuyó al uso de la TRH una reducción del 9% en la incidencia de EC¹².

Paralelamente, en trabajos de experimentación animal, parecía que los estrógenos podrían intervenir de manera favorable en la EC.

Sin embargo la publicación adelantada del Women's Health Initiative cambió la visión de los hechos¹³. En este ECCA, se enrolaron 16.608 mujeres entre 50 a 79 años de edad con útero intacto; recibieron 0,625 estrógenos conjugados de equino y 2,5mg de acetato de medroxi-progesterona o placebo. El estudio se interrumpió a los 5,2 años ya que, no solo no se observaron beneficios sobre los eventos cardiovasculares en las usuarias de TRH (RR=1,29; IC95% 1,02-1,63), sino que además se observó una mayor incidencia de cáncer de mama invasivo con un RR de 1,26 (IC95% 1,00-1,59). Otros resultados adversos observados tuvieron relación con el incremento del riesgo de accidentes cerebrovasculares (RR de 1,41; IC95% 1,07-1,85), tromboembolismo pulmonar (RR de 2,13; IC95% 1,39-3,25). No hubo diferencias en cuanto al cáncer endometrial: RR de 0,83 (IC95% 0,47-1,47).

Por otro lado, se observaron beneficios para cáncer colorrectal RR de 0,63 (IC95% 0,43-0,92) y fractura de cuello de fémur RR 0,66 (IC95% 0,45-0,98). Estos resultados reflejaban que los riesgos atribuibles a la hormonoterapia de reemplazo sobrepasaban a los beneficios en mujeres sanas, por lo cual el comité evaluador decidió suspender esta rama del estudio.

Aunque el riesgo absoluto de eventos adversos para una mujer individual es muy pequeño, este estudio tiene connotaciones muy importantes para la población¹³:vi ya que, por primera vez, aporta evidencia concreta que la TRH no debe ser usada para prevención primaria cardiovascular.

La indicación de TRH en el tratamiento de los síntomas menopáusicos pasa a ser un tema de discusión. Es indudable que no existe una opción más adecuada y efectiva para los síntomas vasomotores, si bien existen alternativas menos eficaces como las reportadas con antidepressivos o acetato de megestrol, en mujeres con cáncer de mama.¹⁴ Sin embargo, la duración del tratamiento es un punto menos claro. El consenso global a partir de estos nuevos datos es desaconsejar el uso de TRH por tiempos prolongados. Dado que los efectos adversos están en relación con el tiempo de uso, algunos autores recomiendan no prolongarlo más allá de los tres años e incluso algunas opiniones sostienen que el límite debería ser de un año. De más está decir que la indicación de TRH en el tratamiento de los síntomas post menopáusicos debe estar precedida de una clara explicación sobre riesgos y beneficios y debe ser la paciente quien tome la decisión final.

Existen algunas situaciones para las que hoy aún no disponemos de información suficiente y que por lo tanto persisten como interrogantes a resolver:

¿Qué pasa en las mujeres a las que les han practicado una histerectomía?

Para este grupo de mujeres, la rama del WHI que evalúa el uso de estrógenos conjugados sin oposición con progestágenos continuará hasta el 2005 y por ende recién en ese momento dispondremos de información rigurosa. Hasta hoy no se han reportado resultados que obliguen a una suspensión de la terapia hormonal.

¿Qué pasa con los moduladores selectivos de estrógenos como el raloxifeno y la enfermedad cardiovascular?

En este tema se están desarrollando trabajos de investigación y por ahora no hay información disponible. De la misma manera también persisten dudas con relación a los compuestos sintéticos como la tibolona, que esta siendo cada vez más utilizada en el tratamiento de síntomas vasomotores aunque no hay estudios de seguimiento en prevención primaria o secundaria cardiovascular ni existen datos sobre su relación con el riesgo de cáncer de mama o la prevención de osteoporosis.

Comentario final

Acerca de la evidencia: Si miramos lo que ocurrió con la TRH, uno de los puntos más importantes sobre los cuales deberíamos reflexionar es como se genera el conocimiento a partir del método científico.

Sin lugar a dudas, los conocimientos son dinámicos y en este proceso los estudios de investigación representan el motor de los cambios y su fuente principal. Recordemos que en la asignación de jerarquías, el tipo de diseño tiene clara relación con el grado de evidencia que aportan los distintos estudios, y esto esta relacionado con el tipo de estudio elegido y el control de los posibles sesgos. En determinados estudios, el control de las variables es una condición necesaria pero no suficiente para que las conclusiones sean las correctas. El reciente metanálisis de Humphrey y col.¹⁸ que realizó una exhaustiva revisión de los numerosos estudios observacionales publicados sobre el tema, no encontró ningún beneficio de la TRH sobre la prevención primaria de eventos cardiovasculares una vez que se controlaban variables relacionadas al nivel socioeconómico de las mujeres. En este sentido, aprender a leer críticamente la literatura y poder evaluar la validez interna y externa de los trabajos, constituyen una herramienta fundamental en la toma de decisiones y nos ayudan a comprender la necesidad de la actualización médica continua.

Dra. Vilda Discacciati; Dra. Claudia Dreyer [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Referencias bibliográficas:

1. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin trial. *JAMA*. 1995;199:208
2. Walsh BW, Zchiff I, Rosner B et al. effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; (325):1196-1204
3. Haines C, Chung T, Chang A et al. effect of oral estradiol on Lp(a) and other lipoproteins in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 1996 (156):866-872.
4. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary disease. *N Engl J Med*. 1985 (313):1044-1049.
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson J et al. postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996 (335): 453-461
6. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR et al. the role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med*. 1997.(127):973-980.
7. Falkeborn M, Persson I, Adami HO et al. the risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestin replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 (99) 821-828.
8. Hulley S, Grady D, Applegate W, Bush TI et al. Randomized Trial of estrogen and progestin replacement for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women (HERS). *JAMA* 1998;280:605-13
9. Herrington DM, Broshian KB, et al. Effects of Estrogen Replacement on the progression of Coronary Atherosclerosis. *NEJM* 2000; 343:522-529
10. Grady D, Herrington D, Bitner V et al. Cardiovascular Diseases Outcomes During 6,8 Years of Hormone therapy. Heart and Estrogen /Progestin Replacement Study Follow-Up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49-57.
11. Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart association. *Circulation*. 2001;104:499-503.
12. Hu F, Stampfer M, Manson J. Trends in the Incidence of Coronary heart Disease and Changes in Diet and Lifestyle in Women. *NEJM* 2000;343:530-7
13. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.
14. Andrew M. Kaunitz, MD. Use of Combination Hormone Replacement Therapy in Light of Recent Data From the Women's Health Initiative. *Medscape Women's Health eJournal* 7(4), 2002. © 2002 Medscape
15. Dreyer C, Discacciati V, Bakalar, Menopausia y osteoporosis. *PROFAM*
16. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:2025-2032.
17. Concato J, Nahir Shah and Horwitz R. Randomized, randomized controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000 (342) 1887-1892
18. Benson K, Hartz A. A comparison of observational studies and randomised controlled trials. *N Engl J Med* 2000(342) 1878-86.
19. Humphrey L, Chan B, et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and the primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med*. 2002;137:273-284.