

Reposición Hormonal y Enfermedad Cardiovascular: una Directriz Contraria a la Evidencia

Hormonal Replacement and Cardiovascular Disease: a Guideline against the Evidence

Flávio Danni Fuchs

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS - Brasil

La I Directriz Brasileña para la Prevención de Enfermedades Cardiovasculares en Mujeres Climatéricas fue recientemente publicada en los *Arquivos (Archivos)*¹. La iniciativa es bien recibida, pero llama la atención que incluso tratándose de una directriz conjunta de la SBC (Sociedad Brasileña de Cardiología) y de la Asociación Brasileña del Climaterio, hay un franco predominio de colegas de la especialidad del Climaterio entre sus redactores. Sólo seis entre los 40 participantes son cardiólogos, siendo prácticamente todos los demás, miembros de la Asociación Brasileña del Climaterio. Ciertamente los colegas que tratan clientes en esa condición entienden ese problema, pero de prevención de enfermedad cardiovascular entienden bien los cardiólogos. La falta de isonomía entre las especialistas en la redacción de la directriz se invierte a la hora de su publicación. Por el momento, la publicación sólo fue realizada en *Arquivos*, publicación periódica líder brasileña y de alta visibilidad. Desconozco la existencia de publicación periódica nacional de la especialidad asociada, y ni siquiera en la página de la Sociedad Brasileña del Climaterio se mencionan estas directrices. Desconozco también la actual normalización para la realización de directrices por parte de la SBC, que entiendo debe abrigar orientaciones para la realización de directrices conjuntas con otras sociedades. La perplejidad con el formato y la divulgación, con todo, no es el tema de este comentario, que pretende rebatir, basado en sólido fundamento, la recomendación de usar la terapia de reposición hormonal (TRH) para la prevención de enfermedad cardiovascular (ECV) en mujeres en climaterio.

Buena parte de la Directriz reproduce recomendaciones de aceptación universal, aplicable a hombres y mujeres, estando éstos en el climaterio o no. El punto central, sin embargo, es el posicionamiento sobre la indicación de la TRH con miras a la prevención de ECV. Los autores de la Directriz afirman haber investigado 574 estudios, de los cuales fueron extraídas 114 publicaciones que fueron

evaluadas más profundamente para componer la base de conocimientos y los niveles de evidencia disponibles. En base a estas publicaciones (que no se citan específicamente para fundamentar la recomendación), establecieron, por consenso, diversas conclusiones. Sobre una de ellas, la de que hay riesgos cardiovasculares cuando la TRH se inicia tardíamente (Clase III, Nivel de Evidencia B), no hay reparos (ver más adelante). La conclusión que antecede a ésta, de que “*existen evidencias de beneficios cardiovasculares cuando la TRH se inicia en la transición menopáusica o en los primeros años de post menopausia (llamada ventana de oportunidad) (Clase IIa, Nivel de evidencia B)*” (reproducción literal, el destaque en cursiva es de mi autoría), no es aceptable y atenta fuertemente contra la evidencia disponible. Si no, veamos.

La idea de que las hormonas femeninas son protectoras contra la ECV es antigua y todavía arraigada. Se originó en la observación de menor incidencia de ECV en mujeres antes de la menopausia, siendo aparentemente corroborada por antiguos estudios observacionales. La creencia era tan fuerte que los estrógenos fueron, de hecho, administrados a hombres con miras a la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular. Un elegante ensayo clínico, el “Coronary Drug Project”, con resultados publicados en la década de 70 del siglo pasado, eliminó la práctica corriente en aquella época, pues los hombres tratados con estrógeno tuvieron mayor incidencia de infarto de miocardio que los que recibieron el placebo, siendo necesario interrumpir precozmente este brazo del estudio². La teoría de la protección estrogénica en mujeres premenopáusicas se viene cuestionando por el progresivo aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica en mujeres jóvenes. Probablemente los riesgos a que éstas se exponen actualmente, como el hábito de fumar y la competitiva vida profesional, sean las razones reales para la pérdida de protección, erróneamente atribuida a las hormonas femeninas.

Los estudios sobre el tema pueden dividirse en estudios de cohorte, ensayos clínicos con desenlaces secundarios y ensayos clínicos con desenlaces primarios. Más de 20 estudios observacionales fueron prácticamente homogéneos al identificar menor incidencia de ECV entre usuarias de estrógenos. Uno de los primeros sugería que incluso la mortalidad general era menor en esas pacientes³. El de mayor impacto, no obstante, fue el de la cohorte de enfermeras americanas (*The Nurses' Health Study*)⁴. Este estudio, que acompañó 59.337 mujeres por un largo período, observó una reducción del 40% en la incidencia de enfermedad arterial

Palabras clave

Enfermedades cardiovasculares / prevención y control, climaterio, menopausia, terapia de reposición hormonal.

Correspondencia: Flávio Danni Fuchs •

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90.035-903, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Artículo recibido el 06/09/08, revisado recibido el 20/10/08; aceptado el 23/10/08.

coronaria (EAC) entre las usuarias de TRH. Un metaanálisis de 25 estudios de cohorte mostró un riesgo relativo de 0,70 para enfermedad coronaria en usuarias de estrógenos⁵.

Las evidencias de estudios observacionales, sin embargo, tienen que ser tomadas hoy como generadoras de hipótesis, pues algunas se confirman con ensayos clínicos y otras no. Vandembroucke⁶ ya cuestionaba, en 1991, si el resultado de esos estudios de cohorte no podrían estar influenciados por un estilo de vida más saludable de las usuarias de TRH⁶, el "healthy cohort effect". Muchas variables de confusión fueron controladas en el análisis de aquellas cohortes, pero Vandembroucke⁶ observó que una, las ganas de vivir, era incontrolable, pudiendo ser expresada por razones diferentes a las existentes en los bancos de datos de los estudios.

Progresando en la jerarquía de la evidencia, se llega a los ensayos clínicos. Diversos fueron realizados en esa área, pero muchos emplearon desenlaces secundarios. El mayor de ellos es el ensayo clínico PEPI⁷, que administró a 875 mujeres post menopáusicas un placebo o diversas asociaciones de hormonas. Hubo aumento de HDL y reducción de fibrinógeno, especialmente entre las pacientes tratadas con estrógenos aislados. Los resultados del estudio ILLUMINATE, en que hubo un acentuado aumento de la mortalidad en pacientes tratados con torcetrapib, a pesar de elevaciones de más del 60% en los niveles de HDL⁸, sugieren que éste no sea un buen sustituto de eventos primarios en cardiopatía isquémica. En otro elegante ensayo clínico con desenlaces secundarios, publicado más recientemente⁹, no hubo ningún efecto de hormonas femeninas en el surgimiento de nuevas lesiones o progresión de las lesiones coronarias existentes, determinadas por angiografía cuantitativa. Este efecto nulo se dio a pesar de la reducción del LDL y del aumento del HDL observado entre las tratadas con hormona.

Los ensayos clínicos randomizados con desenlaces primarios, por definición los desenlaces comprendidos fácilmente por los propios pacientes¹⁰, tales como mortalidad, infarto de miocardio, AVC y otros, son los que dan las respuestas más consistentes para la decisión terapéutica. Hay un puñado de estudios consistentes en ese contexto.

El primero fue el estudio HERS¹¹, que evaluó el efecto de la asociación estrógeno-progestágeno en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres post menopáusicas con enfermedad coronaria establecida. Sorprendentemente, en la época, hubo un aumento del 52% en el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en el primero año del estudio en las mujeres tratadas con TRH, riesgo que aparentemente se diluía en los años subsiguientes. No obstante, el seguimiento del estudio confirmó que el riesgo persistía con el uso prolongado¹². Hubo también un importante aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos venosos, incluyendo embolia pulmonar entre las participantes tratadas con TRH. El estudio fue intensamente debatido y criticado. Las críticas eventualmente consistentes eran la de que la edad de las participantes era avanzada (un promedio de 67 años), y que efectos protrombóticos de la TRH se habrían exteriorizado por la existencia de enfermedad vascular previa.

El mayor estudio orientado a la evaluación de la eficacia de TRH en la prevención primaria de la EAC y otros desenlaces

primarios es el conocido por la sigla WHI¹³, a pesar de ser solamente uno de los estudios de gran iniciativa de investigación sobre la salud de mujeres en los Estados Unidos (*Women's Health Initiative*). En total, se tomaron aleatoriamente 8.506 pacientes para emplear 0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados y 2,5 mg/día de medroxiprogesterona, siendo 8.102 asignadas a placebo. Después de 5,2 años de seguimiento, la incidencia de desenlace primario, EAC falta y no fatal, fue un 29% mayor en las usuarias de TRH (IC 95% correspondiendo a un aumento de por lo menos un 2% hasta un aumento del 63%)

En un ensayo clínico paralelo al estudio WHI, en el cual se empleó sólo el estrógeno conjugado en pacientes histerectomizadas, no hubo aumento de la incidencia de EAC y cáncer de mama, pero la incidencia de AVC fue de un 39% (IC 95% del 10% al 77%) mayor en las pacientes tratadas con estrógeno¹⁴, de forma similar al observado en el estudio con asociación de progestágeno.

Otros riesgos de la TRH deben ser comentados. Los colegas especialistas en el climaterio tienen legítimo interés y competencia para el cuidado de las enfermedades cardiovasculares de sus pacientes. En contrapartida, los cardiólogos también tienen un compromiso con otros aspectos de la salud de sus pacientes. La incidencia duplicada de eventos tromboembólicos venosos y el aumento del 26% en la incidencia de carcinoma de mama invasivo en las pacientes tratadas con TRH en el estudio WHI¹³ son otras razones sustanciales para que se evite el uso prolongado de la TRH. Hubo beneficio en cuanto a la prevención de fracturas y cáncer colorrectal, pero fueron ampliamente superadas en números absolutos por los efectos adversos indicados. En otros análisis del estudio WHI^{15,16}, se verificó que la TRH, con estrógenos aislados o asociados a progestágeno, no tiene ningún beneficio en la función cognitiva ni en la prevención de demencia de pacientes en el climaterio, siendo ambos enfoques probablemente nocivos.

Independientemente de otros efectos deletéreos y benéficos de la TRH, sociedades científicas de diversos países se han posicionado predominantemente en contra de la indicación de la TRH con miras a la prevención de ECV. El documento más robusto es ciertamente el elaborado y suscrito por 36 sociedades científicas u órganos oficiales en los Estados Unidos, que concluyó, en 2007, que esta terapia está contraindicada para prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular en mujeres, clasificándola como intervención de clase III (ineficaz y posiblemente deletérea), en base al nivel de evidencia A¹⁷. Hay diversas sociedades de ginecología y de menopausia entre las entidades que elaboraron o suscribieron el documento.

La directriz brasileña que dio origen a este comentario¹, indicando la TRH para la prevención de ECV en la llamada "ventana de oportunidad", se antepone completamente a las evidencias comentadas y a la posición de sociedades científicas de otros países. Los autores de la Directriz brasileña justifican su posición afirmando que los estudios comentados fueron realizados con estrógenos conjugados equinos, extraídos de la orina de yeguas preñadas, el clásico y mundialmente conocido Premarin®, y no con estradiol, hoy empleado por vía transdérmica. También cuestionan el progestágeno

empleado, sugiriendo que otras opciones, típicamente en la línea de comercialización actual de grandes corporaciones farmacéuticas, puedan tener efecto diverso. Las hormonas más nuevas, con todo, no fueron probadas en ensayos clínicos randomizados con miras a demostrar su eficacia en la prevención de ECV. Como reproducen la actividad biológica principal de los agentes más antiguos, es difícil suponer que tengan efectos absolutamente divergentes en ese contexto. La idea de la “ventana de oportunidad” es defendida también en base al hecho de que las pacientes de los estudios WHI y HERS eran en promedio, ancianas. El promedio de edad de las pacientes del estudio WHI era de 63 años, pero un tercio tenía entre 50 y 59 años. No hubo interacción entre edad y efectos del tratamiento, demostrando que éste no fue diferente en las pacientes más jóvenes, muchas de ellas en la considerada “ventana de oportunidad”.

Por fin, en el alegato con que defienden el uso de la TRH con miras a la prevención de ECV, los autores de la Directriz afirman que el juicio clínico no debe tomar en cuenta solamente las evidencias recogidas en los ensayos clínicos aleatorios controlados por placebo, sino el conjunto de las variables clínicas y de factores de riesgo presentados por la paciente. Esta posición sofista no puede obviamente anteponerse al peso de la evidencia de buena calidad y a la ausencia de cualquier evidencia concreta que le dé sustento.

Las consideraciones presentadas son suficientemente fuertes para cuestionar la indicación de la TRH para la prevención de ECV realizada por la I Directriz Brasileña. Mientras los cardiólogos brasileños no reconsideren su indicación oficial, entiendo prudente seguir las Directrices de la American Heart Association y sus más de 30 asociadas para reducir el riesgo cardiovascular en mujeres en el climaterio.

Referencias

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da terapia de reposição hormonal (TRH). *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91 (1 supl.1): 1-23.
2. The Coronary Drug Project. Findings leading to discontinuation of the 2.5-mg day estrogen group. The coronary Drug Project Research Group. *JAMA.* 1973; 226: 652-7.
3. Bush TL, Cowan LD, Barrett-Connor E, Criqui MH, Karon JM, Wallace RB, et al. Estrogen use and all-cause mortality: preliminary results from the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study. *JAMA.* 1983; 249: 903-6.
4. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996; 335: 453-61.
5. Barrett-Connor E, Crady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health.* 1998; 19: 55-72.
6. Vandembroucke JP. Postmenopausal oestrogen and cardioprotection. *Lancet.* 1991; 337: 833-4.
7. 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 Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1995; 273: 199-208.
8. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2109-22.
9. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 522-9.
10. Fuchs SC, Fuchs FD. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (orgs.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.* 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 8-23.
11. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women – HERS Study. *JAMA.* 1998; 280: 605-13.
12. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288: 49-57.
13. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of oestrogen plus progestin in health postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321-33.
14. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291:1701-12.
15. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289: 2651-62.
16. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004; 291: 2947-58.
17. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Expert Panel/Writing Group; American Heart Association; American Academy of Family Physicians; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Cardiology Foundation; Society of Thoracic Surgeons; American Medical Women’s Association; Centers for Disease Control and Prevention; Office of Research on Women’s Health; Association of Black Cardiologists; American College of Physicians; World Heart Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Nurse Practitioners. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation.* 2007; 115: 1481-501.