

Prevención de Enfermedades Cardiovasculares en Mujeres Climatéricas y la Influencia de la Terapia de Reposición Hormonal: Una Directriz Basada en Evidencias

Otavio C. E. Gebara¹, Cesar Fernandes³, Marcelo C. Bertolami²

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia², São Paulo - SP; Faculdade de Medicina do ABC³, Santo André, SP - Brasil

En la condición de coordinadores/participantes de la I Directriz Brasileña para Prevención de Enfermedades Cardiovasculares en Mujeres Climatéricas publicada en *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*¹, leímos con cierta perplejidad el punto de vista expuesto en el artículo “Reposición Hormonal y Enfermedad Cardiovascular: una Directriz Contraria a la Evidencia”, publicada en la última edición de esta revista², y quedamos bastante confusos con las consideraciones realizadas por el autor para contradecir el trabajo realizado por el grupo multidisciplinario que elaboró la referida directriz.

El estado de confusión comienza con una falsedad mencionada en el artículo². El autor realiza una afirmación que no está contenida en las conclusiones de la directriz, que es, “la recomendación de usar terapia de reposición hormonal (TRH) para prevenir enfermedad cardiovascular (ECV) en mujeres en el climaterio” (reproducción literal, cursiva de nuestra autoría). En su primera conclusión, de un conjunto de doce, en el capítulo “Evidencias sobre la influencia de la terapia hormonal en las enfermedades cardiovasculares en mujeres climatéricas”, aquí reproducida textualmente, la directriz hace referencia a que “La TRH no está recomendada con la finalidad exclusiva de reducir el riesgo de ECV en mujeres en el período de transición menopáusica o de post menopausia (Clase III, Nivel de Evidencia A)”. Esta conclusión está posicionada como la primera en su conjunto, no por azar sino como claramente se desprende, por su importancia. En otras palabras, para no dejar dudas sobre cualquier falta de atención de lectura, la directriz recomienda *no* usar la TRH para prevenir enfermedad cardiovascular. En este aspecto, se llegó a un consenso entre los participantes, cardiólogos o no, que participaron en la elaboración de las conclusiones de la directriz.

Palabras clave

Enfermedades Cardiovasculares / prevención y control, Climaterio, Terapia de Reposición Hormonal, Directriz, Medicina Basada en Evidencias.

Correspondencia: Otavio Celso Eluf Gebara •

Rua Inocêncio Nogueira, 251/02 - Cidade Jardim – 05676030 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: gebara@cardiol.br

Artículo recibido el 19/08/09; revisado recibido el 19/08/09; aceptado el 24/08/09.

Por otra parte, vamos a la directriz en sí misma, a su composición y a sus motivaciones.

Entendemos que el adecuado cuidado de la salud de la población de mujeres, en el ámbito preventivo o terapéutico, sólo puede alcanzarse cuando existe convergencia de intereses entre los varios especialistas médicos que actúan sobre su salud. Cuando se idealizó, y se realizó la I Directriz Brasileña para Prevención de Enfermedades Cardiovasculares en Mujeres Climatéricas, había dos objetivos principales: elaborar una directriz de prevención de enfermedades cardiovasculares en la población de mujeres y, en ese contexto, aclarar el papel de la terapéutica de reposición hormonal después de la menopausia.

Estos objetivos sólo podrían alcanzarse si hubiera una congregación de especialistas que cuidan de la salud integral de la mujer (en Brasil, este trabajo es realizado predominantemente por ginecólogos), colocándolos lado a lado con cardiólogos y endocrinólogos. De esa forma, la realización de un directriz en conjunto con otras sociedades, además de la Sociedad Brasileña de Cardiología (SBC), nos pareció absolutamente apropiada.

De esta manera, la Sociedad Brasileña del Climaterio (Sobrac) reunión profesionales que se hicieron responsables por la elaboración de esta directriz. Segundo la Sobrac, hay puntos que todavía no están muy claros, que involucran las influencias de la TRH sobre el riesgo cardiovascular en mujeres en esa etapa de la vida.

La Sobra es una sociedad temática, multiprofesional y multidisciplinaria, volcada al estudio del climaterio femenino y masculino. No es una sociedad de especialidad médica. Congrega en su cuadro de asociados, médicos de diferentes especialidades, a ejemplo de otras sociedades congéneres en todo el mundo, como es el caso de la International Menopause Society (IMS), de la North American Menopause Society, de la European Menopause and Andropause Society (EMAS), entre otras. También estas sociedades internacionales están formadas por cardiólogos, ginecólogos, endocrinólogos, geriatras, reumatólogos, mastólogos, oncólogos etc. Algunos documentos sobre el mismo tema que se alinean perfectamente con las conclusiones de nuestra directriz también fueron producidos por estas sociedades multidisciplinarias^{3,4}. En razón de la importancia de estos documentos, recomendamos la lectura a todos los interesados por el tema TRH y ECV.

Por las razones expuestas y por la naturaleza del tema a

ser tratado — prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres climatéricas y la influencia de la terapia de reposición hormonal —, la Sobrac en asociación con la Sociedad Brasileña de Cardiología (SBC), elaboró esa directriz. Para componer el cuadro de especialistas que nos parecía apropiado con esa finalidad, invitamos también a la Sociedad Brasileña de Endocrinología y Metabología (SBEM) y a la Federación Brasileña de las Asociaciones de Ginecología y Obstetricia (Febrasgo). El documento se divide en dos partes principales: la primera versa sobre medidas preventivas y estratificación de riesgo en mujeres, y la segunda parte presenta aclaraciones sobre diferentes tipos de hormonas y esquemas terapéuticos utilizados en la TRH y sus posibles efectos sobre el riesgo cardiovascular.

El tema TRH después de la menopausia no está cerrado, y la directriz publicada tampoco terminó con las controversias que en éste existen. Falta mucho para ser aclarado sobre este asunto, como también lo reconoce el documento elaborado y suscrito por 36 sociedades científicas u órganos oficiales en los Estados Unidos, el cual en 2007 señaló la necesidad de más estudios sobre las hormonas para comprender cómo éstos efectivamente influyen en las ECV en la mujer⁵. Queremos aprovechar la citación a esta publicación para decir que ésta está perfectamente alineada con la primera conclusión de nuestra directriz cuando también dice que “la TRH y los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (*selective estrogen-receptor modulators* – SERM) no deben usarse para la prevención primaria o secundaria de las ECV (clase II, nivel A)”⁵.

Recordamos que algunos temas son discutidos con mayor propiedad cuando se reúnen diferentes especialistas, particularmente cuando existen conocimientos que son limítrofes y que se vinculan a distintas especialidades. En los días actuales, con la avalancha de conocimientos de que se dispone, no se puede prescindir de este enfoque multidisciplinario. La xenofobia y el sectarismo son repulsivos por sí mismos y absolutamente inaceptables en el ámbito de la ciencia.

En este sentido, no resta duda de que los cardiólogos son las mayores autoridades para opinar sobre enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, existen conocimientos de otras áreas que permean esta discusión como es el caso de la diversidad de hormonas empleadas en la TRH, para los cuales los endocrinólogos y ginecólogos pueden traer contribuciones importantes, aun cuando la directriz haya abordado sólo las enfermedades cardiovasculares. Esta observación también está consignada en nuestra directriz cuando, en forma cautelar, recuerda en sus conclusiones que cada hormona agregada en la TRH tiene efecto propio y singular sobre los marcadores intermediarios de riesgo de las ECV. Cuando se cambia la dosis o cuando esta hormona se administra en asociación con otras hormonas en terapéutica hormonal combinada, el efecto anteriormente observado puede cambiar. La directriz también resalta que no se puede hablar de “efecto de clase” de la TRH sobre el riesgo de las ECV. Es recomendable que se especifiquen el régimen terapéutico, la dosis y la vía de administración empleada. Cabe recordad, por lo tanto, que no se puede, en forma precipitada, extrapolar la mejor de las evidencias obtenidas acerca de los efectos de una determinada

composición hormonal empleada en TRH sobre el riesgo de las ECV en mujeres climatéricas para todos los demás regímenes, dosis y vías de administración de hormonas. No se puede universalizar una evidencia que tenga carácter restricto.

Los cardiólogos que estuvieron presentes en la directriz, con sus respetadas credibilidades, contribuyeron de sobremanera para la conducción de los trabajos e interactuaron con los demás participantes de forma respetuosa y armoniosa. Las conclusiones de la directriz se basaron siempre en las evidencias que allí fueron discutidas, secundadas por la convicción de los presentes y desprovistas de cualquier interés particular o de pasionalidad. No se trató de una votación nominal en que la prevalencia de un número mayor o menor de participantes de una determinada sociedad pudiera influencia en el resultado final. Naturalmente y por razones obvias, las opiniones de los cardiólogos tuvieron un gran peso en la construcción de la directriz.

En cuanto a las demás consideraciones hechas por el autor de la réplica² a la I Directriz Brasileña para Prevención de Enfermedades Cardiovasculares en Mujeres Climatéricas y para evitar repeticiones innecesarias, recomendamos la lectura del texto de la propia directriz, en la cual se consideran de forma equilibrada todas las evidencias disponibles al momento de su elaboración y que sirvieron de base para sus conclusiones.

A propósito, los 574 artículos seleccionados para el análisis inicial resultaron de una investigación bibliográfica de los trabajos científicos publicados e indexados en el *Medline*, en el *site* PubMed (www.pubmed.com), en el período entre el 1º de enero de 1990 y 4 de julio de 2007 (la fecha de realización de la investigación). Las 114 publicaciones que se evaluaron más profundamente para componer la base de conocimientos vigente y los niveles de evidencia disponible fueron tabuladas y ofrecidas previamente a todos los participantes de la reunión. El hecho de no citarlas todas, sino algunas, como se reclama en el artículo contestatario¹, está relacionado con la estructuración empleada en la elaboración final del documento, donde sólo aquellas con contribución de mayor relevancia fueron relacionadas. De hecho, esta es una práctica común en documentos similares. No fue diferente con el artículo más valorizado por el autor de la réplica a la directriz de la Sobrac y de la SBC y usado como base de su argumentación. Igualmente, sin nombrarlos integralmente en sus referencias bibliográficas, los autores del mencionado artículo cuentan que se identificaron 154 resúmenes de artículos con el tópico TRH y SERM, de los cuales sólo se incluyeron 24 para un análisis completo⁵. Convengamos, con todo, que esta ausencia del listado completo de los artículos en nada disminuye la importancia de esa publicación⁵. Aún más, la palabra hormonas sólo es citada en tres momentos en el cuerpo del artículo⁵, lo que no lo acredita como publicación haya explotado adecuada y profundamente el tema TRH y ECV, pese a lo apropiada de su recomendación sobre la cuestión, conforme fuera reconocido anteriormente.

El punto de discordia más evidente del Dr. Fuchs respecta a la expresión “ventana de oportunidad”. El período de tiempo que comprende los primeros años de inicio de la menopausia es el momento en que los ginecólogos indican la TRH. Ni siquiera en esa fase la TRH está indicada para

la prevención cardiovascular. Los estudios clínicos citados por el Dr. Fuchs, HERS y WHI, que demostraron aumento de riesgo cardiovascular, iniciaron la TRH, en su mayoría, en pacientes mucho más allá de esa edad. En este período, varios estudios, inclusive el WHI, no mostraron aumento de riesgo cardiovascular evidente. El riesgo de trombosis venosa desde hace mucho tiempo se conoce y es real, formando parte del prospecto de precauciones de esas medicaciones. No obstante, análisis de subgrupos (que tienen su limitación metodológica) consistentemente han demostrado que, en mujeres más jóvenes (menos de 10 años después de la menopausia), los riesgos de infarto no son evidentes. Metaanálisis de estudios clínicos demostraron que la TRH, en ese intervalo de tiempo, reduce la mortalidad.

En esa línea de evidencia, Lobo⁶ evaluó dos estudios clínicos aleatorios que incluyeron 4.065 mujeres saludables con edad promedio de 53,6 años. La incidencia de eventos cardiovasculares fue de 1,96 eventos a cada 1.000 pacientes/año en el grupo TRH y 3,01 eventos a cada 1.000 pacientes/año en el grupo placebo. Estos resultados fueron observados en un grupo de pacientes que es 1,5 veces mayor que el grupo de pacientes con edades entre 50 y 60 años en el estudio WHI. Estos datos refuerzan la seguridad de la prescripción de TRH en mujeres más jóvenes, y el autor concluyó que, en ese intervalo de edades, no existe aumento de riesgo y tal vez un posible beneficio cardiovascular.

Rossouw et al.⁷ realizaron un análisis del subgrupo del WHI. En las mujeres randomizadas para uso de TRH con edades entre 50 y 59 años, hubo tendencia no significativa de reducción de infarto de miocardio y reducción significativa de la mortalidad (razón de riesgo de 0,7 e IC de 0,51 a 0,96). No fue posible estratificar el grupo de mujeres con menos de 55 años. En los intervalos de edades por encima de 60 años, hubo un aumento significativo de eventos cardiovasculares

en el grupo TRH con relación al placebo.

Salpenter et al.⁸ realizaron un metaanálisis de 23 estudios clínicos aleatorios (de 1966 a 2002, con duración de por lo menos 6 meses), incluyendo 39.049 pacientes, y mostraron que la TRH redujo significativamente eventos (OR de 0,63 e IC de 0,48 a 0,96) en mujeres más jóvenes (menos de 60 años o menopausia de menos de 10 años), pero no redujo eventos en el grupo de más edad. Los mismos autores ya habían realizado otro metaanálisis (2004) que demostró reducción de mortalidad en usuarias de TRH más jóvenes⁹.

En cuanto a la selección de la revista para publicar esta directriz, creemos que acertamos una vez más. Hacemos nuestras las palabras del autor de la réplica a la directriz. La revista *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* es el "periódico líder brasileño y de alta visibilidad". Además, entre nosotros, no vemos que otra revista médica podría ser más apropiada para la publicación de esta directriz. Después de la publicación en *Arquivos*, la Sobrac también colocó el contenido de la directriz en su site (www.sobrac.org.br) y lo puso a disposición de todos sus asociados, como claramente se puede comprobar.

Por todo lo que aquí consideramos, tenemos la firme convicción de que la directriz publicada¹ está en perfecta sintonía con las evidencias disponibles en cuanto a su elaboración y que ésta ofrece una contribución relevante en nuestro medio a todos los que se interesen por ECV en mujeres en el período climático. De esta forma, salvo mejor parecer, no conseguimos entender los porqués de la réplica y el rótulo atribuido al punto de vista ofrecido a la directriz² al considerarla contraria a la evidencia.

Aunque la comunidad cardiológica deba mantener la no indicación exclusivamente para prevención cardiovascular, es importante destacar que la TRH debe ser indicada a mujeres que puedan beneficiarse de su uso, con bajo riesgo de eventos cardíacos (ventana de oportunidad).

Referencias

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Associação Brasileira do Climatério. I Diretriz brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climáticas e a influência da terapia de reposição hormonal (TRH). *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91 (1 supl.1): 1-23.
2. Fuchs FD. Ponto de vista - reposição hormonal e doença cardiovascular: uma diretriz contrária à evidência. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93 (1): e11-e13.
3. Position Statement. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2008; 15 (4): 584-603.
4. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HPG, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2007; 10: 181-94.
5. 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.
6. Lobo R. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 482-4.
7. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnaba VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007; 297: 1465-77.
8. Salpenter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med.* 2006; 21: 363-6.
9. Salpenter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med.* 2004; 19: 791-804.