



## TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y ENFERMEDAD CORONARIA: BENEFICIOS EXPLICADOS POR LOS SEGOS EN LA INVESTIGACIÓN

### HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND CARDIOVASCULAR DISEASE: BENEFITS EXPLAINED BY RESEARCH BIAS

*John Jairo Zuleta Tobón, M.D.\**

Recibido: marzo 19/2002 – Revisado: julio 2002 – Aceptado: octubre 2002

#### RESUMEN

Aunque hasta hace muy poco tiempo se aceptaba el beneficio de la terapia de sustitución hormonal para prevenir la enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas, ahora ya hay recomendaciones en su contra y estas nacen a partir del primer ensayo clínico controlado que se dedica al tema. Una posible explicación a la contradicción entre los estudios observacionales que apoyaban el empleo y el ensayo clínico que no encuentra los beneficios pueden ser los sesgos inherentes a los primeros. Se realiza una revisión de algunos de los sesgos que ya han sido demostrados.

**Palabras clave:** terapia de reemplazo hormonal, enfermedad coronaria, sesgo.

#### SUMMARY

Although until time very recently the benefit of the hormone replacement therapy was accepted

to prevent the coronary heart disease in postmenopausal women, now there are recommendations against it, these are born from the first controlled clinical trial that is devoted to the topic. A possible explanation to the contradiction between the observational studies that supported the employment and the clinical trial that doesn't find the benefits, can be the inherent biases to the first ones. It is carried out a revision of some of the biases that have already been demonstrated.

**Key Words:** Hormone replacement therapy, coronary heart disease, bias.

La Asociación Americana del Corazón en sus guías de junio de 2001 recomienda que “No se debería iniciar la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para prevención secundaria de enfermedad cardiovascular” y que “La información no es suficiente para sugerir que se deba iniciar la TRH con el único propósito de hacer prevención primaria en enfermedad cardiovascular.”<sup>1</sup> Estas recomendaciones están sustentadas básicamente en las conclusiones del estudio HERS.

\* Especialista en Obstetricia y Ginecología. Profesor Asistente Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

El estudio HERS es el primer ensayo clínico controlado, aleatorizado y ciego diseñado para evaluar la utilidad de esta terapia en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas y presentó su informe inicial en el año 1998.<sup>2</sup>

Contrario a lo que se esperaba, los resultados de este experimento no confirmaron los hallazgos de más de 30 estudios observacionales que habían demostrado una disminución entre el 30% y el 50% en la mortalidad por esta causa en mujeres posmenopáusicas usuarias de terapia estrogénica. Posteriormente, en otro informe, confirman el aumento de la enfermedad tromboembólica con su empleo en mujeres con antecedentes de enfermedad coronaria, lo que explica la mayor mortalidad inicial<sup>3</sup>.

Recientemente, el reanálisis del estudio observacional prospectivo más grande al respecto, el Estudio de la Salud de las Enfermeras,<sup>4</sup> confirma los resultados del HERS: aunque en sus informes previos apoyaba la disminución en esta mortalidad, cuando hicieron una estratificación por el tiempo de uso de la terapia a partir del momento en que se sufre un evento coronario, también llega a la conclusión de que la probabilidad de morir en el primer año es mayor en las usuarias de TRH que la de las no usuarias. Es de aclarar que los autores de este último análisis concluyen que el riesgo de recurrencia de eventos coronarios mayores aumenta entre las usuarias a corto plazo y disminuye con el uso a largo plazo pero no mencionan que el intervalo de confianza para ese aumento inicial no es estadísticamente significativo porque puede representar tanto un aumento en el riesgo de dos veces como una disminución en el mismo de 22% (RR 1,25 con IC95% 0,78 a 2).

El raciocinio subyacente al estudio HERS es que si la TRH es benéfica para disminuir la mor-

talidad por enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas, esto podría ser demostrado en una forma más contundente si se confirma su utilidad en las mujeres que tienen la mayor probabilidad de sufrir la enfermedad: aquellas que previamente ya han tenido alguna de sus consecuencias, como son el infarto agudo de miocardio, una revascularización o una demostración objetiva de obstrucción en los vasos coronarios. Aunque como algunos autores proponen, no es completamente válido extrapolar los resultados de un estudio diseñado para evaluar la prevención secundaria a lo que pudiera pasar con las pacientes que no tienen antecedente de enfermedad coronaria, desde el punto de vista biológico no parece haber motivos para pensar que no pueda hacerse.

El estudio de la Iniciativa Sanitaria para la Mujer (WHI), iniciado en 1991 y proyectado para terminar en 2005, es el estudio más grande, más caro y polifacético de la mujer que jamás ha financiado el gobierno de los Estados Unidos: reclutó 167.000 mujeres de las cuales 27.000 hacen parte de un ensayo clínico controlado en TRH en la menopausia.<sup>5</sup>

Motivado en parte por los hallazgos del estudio HERS, el Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre (NHLBI) realizó un análisis interino no planeado de este estudio y encontró una tendencia al aumento en la mortalidad durante el primer año de iniciada la TRH pero aclaran que por ser una información preliminar no debería modificar las recomendaciones actuales con respecto a su uso.<sup>6</sup>

A la recomendación de la Asociación Americana del Corazón se le critica que no hace suficiente énfasis en que el probable peligro está es en el inicio y no en la continuidad de las pacientes que ya lo están usando y en las características

de las participantes en el estudio HERS que eran mujeres con muchos años de posmenopausia.<sup>7</sup>

Se han propuesto dos interpretaciones a los hallazgos de la evolución del riesgo de muerte encontrada en el estudio HERS: que realmente no haya beneficio en ningún momento con el uso de la terapia y que el hallazgo de mejoría con el tiempo sea un artificio estadístico por confusión o como resultado del azar cuando se realizan múltiples análisis no planeados previamente o, la alternativa, que realmente haya un perjuicio inicial explicado por una subpoblación de susceptibles seguido de una mejoría en el riesgo explicado por los cambios en el perfil lipídico.<sup>8</sup>

Los resultados del estudio HERS recuerdan la necesidad de los ensayos clínicos para evaluar las intervenciones en salud. Los modelos animales y los estudios con resultados intermedios son útiles pero en muchas ocasiones no permiten obtener conclusiones válidas para la práctica clínica y los estudios observacionales tienen falencias inherentes. Es inquietante la discrepancia entre los resultados de este estudio y el gran número de estudios observacionales que lo precedieron y esto pudiera tener varias explicaciones:

1. El ensayo clínico no es válido: el estudio HERS es modelo de investigación bien diseñada y conducida. Es un ensayo clínico con aleatorización y asignación no predecible de dos grupos en igualdad de condiciones de factores pronósticos al inicio de la intervención, enmascaramiento perfecto de pacientes, investigadores y estadísticos, seguimiento del 98% de las pacientes, igual evaluación tanto de los cambios durante el seguimiento como de resultados para ambos grupos, igualdad en cointervenciones y análisis por intención de tratar; es decir es un estudio con excelente validez interna.

2. Los resultados pueden ser producto del azar y que no reflejen la realidad: poco probable por las precauciones tomadas por los autores para los cálculos del tamaño de la muestra. El poder del estudio, incluso después de terminado, es alto. De todas maneras, un único ensayo clínico debe ser confirmado por otro u otros para aceptar definitivamente sus conclusiones.
3. Los estudios observacionales previos presentan falencias que sistemáticamente desviaron los resultados lejos de la realidad.

Hasta el momento, la explicación más plausible es esta última. Se sabe que los estudios observacionales son susceptibles de tener sesgos y es probable que ellos sean los que han influido los resultados. A continuación se presenta una serie de ejemplos.

## SESGO DE SELECCIÓN

Se presenta el sesgo de selección cuando los participantes de un estudio difieren desde el comienzo en factores pronósticos que pueden influenciar los resultados en forma independiente de la intervención. Una inadecuada asignación a los grupos de estudio puede hacer que desde un principio un grupo tenga un perfil más o menos favorable con relación al desenlace y, si no se tiene en cuenta, podría dar la falsa sensación que las diferencias encontradas al final se deban al tratamiento experimental. La forma de evitarlo es la aleatorización de los participantes, sin embargo, generalmente esto no se puede implementar en los estudios observacionales.

El principal motivo para que los estudios observacionales sean altamente susceptibles de presentar los sesgos de selección es que son los individuos los que deciden si inician o no un tratamiento y esto es mucho más impactante cuando se trata de intervenciones que tienen como ob-

jetivo la prevención. Existe suficiente evidencia objetiva que los voluntarios son personas que tienen comportamientos adicionales que los hacen diferentes de otros individuos que no asumen voluntariamente un tratamiento y esto influye sobre el resultado.

La doctora Karen Matthews y colaboradores<sup>9</sup> evaluaron específicamente la presencia de este sesgo y para ello diseñaron un novedoso estudio prospectivo: aleatoriamente seleccionaron 902 mujeres premenopáusicas entre 42 y 50 años de las cuales el 60% (541) aceptaron participar en el estudio y se investigó su ciclo menstrual cada mes hasta que transcurrieran 12 meses de amenorrea o iniciaran TRH. A los nueve años de iniciado el estudio, 355 mujeres habían llegado a la menopausia, de ellas 185 habían usado terapia en algún momento pero se consideró a 157 como reales usuarias de TRH. La primera información obtenida en este estudio fue que las voluntarias a participar en el seguimiento tenían mayor nivel educativo que las que rechazaron; es bien sabido que el nivel cultural se relaciona directamente con un mejor estado de salud y los autores confirmaron que en su estudio este mayor nivel educativo igualmente se asociaba a un mejor perfil cardiovascular.

Las mujeres que posteriormente definieron ser usuarias o no usuarias difirieron en algunos factores de riesgo para enfermedad coronaria previamente a la decisión de iniciar la TRH: tenían menor peso que a la vez explicaba que tuvieran menores niveles de insulina en sangre en ayunas y un perfil lipídico más favorable, tenían menores niveles de presión arterial, empleaban mayor tiempo libre en ejercicio y era más frecuente que ingirieran dosis bajas de alcohol. Este perfil no era explicado por el mejor nivel cultural sino que era independiente de él.

También se encontró que era más probable que las futuras usuarias tuvieran personalidad tipo A,

la cual no se ha confirmado que sea factor de riesgo coronario y en cambio sí se asocia a un mayor interés en el autocuidado. Estas diferencias obviamente que influyen cuando al final se evalúe la presencia de las secuelas de la enfermedad coronaria y aunque los autores demuestran el sesgo, aclaran que con ello no se está descartando la posible utilidad de la terapia.

La doctora Jane Cauley y colaboradores<sup>10</sup> igualmente habían explorado los factores que influían en la decisión de iniciar la TRH. El Estudio de las Fracturas por Osteoporosis es un estudio multicéntrico prospectivo de una cohorte de 9 704 mujeres voluntarias mayores de 65 años y encuentran que las usuarias de TRH tienen mayor nivel educativo, menor índice de masa corporal, mayor consumo de alcohol y dedican mayor tiempo al ejercicio.

## SESGO DE MEDICIÓN

Se presenta cuando se realiza una valoración diferencial de los resultados que lleva a que un grupo tenga una evaluación más exhaustiva que el otro, por lo tanto es más posible que se detecten resultados, tanto benéficos como adversos, en un grupo que en otro. La mejor forma de obviarlo es cumpliendo el enmascaramiento y evitando las desviaciones al protocolo establecido previamente al inicio de la investigación.

En algunos ensayos clínicos se ha demostrado que la buena adherencia al tratamiento reduce el riesgo de muerte por enfermedad coronaria independiente de que la persona esté tomando droga activa o placebo.<sup>11</sup> Es ampliamente reconocido que las mujeres que deciden usar TRH igualmente hacen otras elecciones que podrían estar asociadas con la reducción en las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria.

La doctora Elizabeth Barret - Connor presentó un estudio<sup>12</sup> en el que evalúa esta situación y para ello envió un formulario, con el fin de conocer los cambios en los hábitos y comportamientos, a 1 057 mujeres entre 50 y 70 años de edad de clase media-alta que habían participado previamente en un estudio del empleo de reemplazo estrogénico. Respondieron 1 004 y se encontró en el grupo de usuarias de la TRH una tendencia significativa a realizar más ejercicio, consultar más frecuentemente al médico, realizarse exámenes de control como medición de lípidos, citologías, mamografías, sangre oculta en heces y examen rectal y a implementar otras medidas preventivas de salud. Las que habían empleado y luego suspendido la terapia, presentaban un perfil intermedio entre las usuarias y las no usuarias. Es decir, las mujeres que nunca habían hecho reemplazo hormonal, en general, no habían implementado otros comportamientos saludables ni habían realizado exámenes médicos de rutina. Es probable que esta mejoría en las acciones de promoción y prevención de la salud se deriven de las consultas periódicas a que se someten las usuarias para poder renovar la formulación y de las citas programadas pero entonces ya no todo el beneficio obtenido puede asumirse como derivado del tratamiento hormonal.

Otro factor que puede explicar que las usuarias aparezcan más saludables que las no usuarias es porque algunas suspenden la terapia hormonal debido a alguna complicación en su estado de salud produciendo el efecto conocido como cohorte de sobrevivientes o cohorte de usuarias sanas. La doctora Susan Sturgeon explora esta posibilidad en 49 017 de las 280 000 mujeres del Proyecto de Demostración de Detección de Cáncer de Mama (BCDDP)<sup>13</sup> y con un análisis indirecto intenta confirmar esta hipótesis. En este estudio encuentran que las usuarias de TRH, especialmente las que la usan en el momento,

tuvieron una mortalidad por todas las causas menor que las que nunca la han usado; sin embargo, las que recientemente la habían suspendido tenían unas tasas más altas. Este hallazgo sugiere que el empleo de la terapia se termina cuando la mujer desarrolla síntomas de alguna enfermedad importante, lo que deja como usuarias a las más saludables y este efecto podría explicar parte de la disminución en la mortalidad por enfermedad coronaria que se encuentra en los estudios observacionales.

Ward Posthuma y colaboradores hacen un análisis similar a partir de todos los estudios prospectivos incluidos en uno de los metanálisis del tema e igualmente concluyen que debe haber un sesgo no intencionado en la selección de pacientes porque encuentran un efecto benéfico del estrógeno en la presencia de todos los cánceres incluyendo los genitales que son estrógeno-dependientes y en los que no tienen por qué ser afectados por esta hormona.<sup>13</sup>

## SESGO DE CONFUSIÓN

Se presenta cuando dos factores están asociados entre sí y con el desenlace y el efecto de uno distorsiona el del otro sobre el desenlace. Muchos de los sesgos de selección se comportan a la vez como sesgos de confusión. Por ejemplo: la obesidad y su contraparte el peso bajo. Las mujeres obesas hacen mayor conversión periférica de estrógenos lo que las hace menos susceptibles de sentir los fogajes propios de la menopausia y por lo tanto es probable que no busquen atención médica en esta época de la vida y no serán usuarias, pero, a la vez, tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria. Las mujeres delgadas padecerán más esta molestia y recibirán con mayor probabilidad el reemplazo estrogénico, al contrario, ellas tienen menor riesgo de enfermedad coronaria. Al final, habrá menos

eventos coronarios en las últimas y aunque se interprete que es por efecto de la terapia, lo que sucede es que se está presentando más en las primeras que tenían mayor riesgo pero que no usaron la terapia.

## METANÁLISIS

Existen al menos tres metanálisis que muestran los beneficios de la TRH en la enfermedad coronaria. Cuando se establece la jerarquía de evidencia para evaluar una intervención médica, el metanálisis aparece en primer lugar pero hay que tener en cuenta que se refiere es a metanálisis que tengan como estudios primarios los ensayos clínicos controlados. Cuando emplea estudios observacionales, esta herramienta, muy valiosa en otros casos, está sujeta a todos los defectos y los sesgos propios del estudio primario y por lo tanto se acepta que incluso un único ensayo clínico controlado bien diseñado y conducido puede estar más cerca de la verdad. En ginecología se tiene un ejemplo claro de esta situación: hoy nadie recomienda el empleo del ácido acetilsalicílico para prevención de preeclampsia porque a pesar de existir un metanálisis<sup>15</sup> que lo apoya, un ensayo clínico descartó su utilidad.<sup>16</sup> Adicionalmente, la consistencia en los hallazgos en los estudios observacionales no necesariamente es prueba de causalidad.<sup>17</sup> El metanálisis que incluye únicamente ensayos clínicos<sup>18</sup> no mostró efecto benéfico de la TRH para prevenir eventos coronarios.

## LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO HERS SON CONSISTENTES CON LOS DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Así como la doctora Grondstein y colaboradores<sup>4</sup> modificaron su estudio de cohorte y le reali-

zaron un análisis adoptando todas las premisas empleadas en el estudio HERS para llegar a la conclusión que los resultados de su estudio estaban en concordancia con los del ensayo clínico, Blakely<sup>19</sup> utilizó la base de datos del HERS y le adaptó los supuestos que se presentarían si fuera un estudio observacional. Parte de unas premisas: los estudios observacionales en general se inicia con mujeres que ya vienen empleando la terapia desde tiempo antes y esto puede ocultar el aumento de mortalidad que se presenta en el primer año de uso encontrado en el HERS, además, como las participantes en el estudio eran de entrada mujeres adherentes al tratamiento, se tendría que todas estarían sometidas al riesgo inicial y como en la práctica la adherencia no es tan alta, en las cohortes reales las mujeres estarían sometidas a ese riesgo inicial y por abandono de la terapia, no obtendrían el beneficio tardío, esto lleva a que el HERS sobrevalore ese beneficio neto.

Blakely realizó su análisis teniendo en cuenta no el número de muertes sino el número de meses libres de enfermedad y calculó las tasas para diferentes tiempos de inicio de las cohortes teóricas tomando las tasas de mortalidad después del primer año y concluye que si el HERS hubiera sido un estudio observacional con ingreso de pacientes a diferentes intervalos de tiempo, la reducción del riesgo al cabo de cinco años habría estado entre 21 y 34%.

## CONCLUSIONES

La posibilidad de un sesgo en un estudio no significa que en realidad exista en él sino que es necesario determinar cuál es su magnitud para decidir si es lo suficientemente importante como para modificar las conclusiones del mismo de forma clínicamente significativa.<sup>20</sup> Es necesario esperar los resultados de los ensayos clínicos controlados que actualmente están en marcha porque ellos

resolverán las dudas que aún hay con respecto a la utilidad de la TRH y la enfermedad coronaria. Mientras esto sucede, debe incentivarse el empleo de otras modalidades terapéuticas que ya han demostrado su efectividad como son el ácido acetilsalicílico, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los hipolipemiantes y los cambios en el estilo de vida.

Si realmente la terapia hormonal tiene el efecto dual con un perjuicio en un grupo inicial de mujeres posiblemente susceptibles seguido de un beneficio a largo plazo, como se propone actualmente, sería conveniente identificar esos subgrupos para intervenirlos adecuadamente.

Por ahora, como vienen recomendando algunos autores hace varios años,<sup>21</sup> debe emplearse la terapia de sustitución con base en sus beneficios en los síntomas vasomotores y emocionales y por su protección ósea, no por sus efectos cardiovasculares.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professional from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 499-503.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280(7): 605-613.
- Grady D, Nanette KW, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132(9): 689-695.
- Grondstein F, Manson J, Stampfer M. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135(1): 1 - 8.
- Pollner, F. La WHI a medio camino. *Orgyn.* 1998; 4: 33 - 35.
- Lenfant C. Statement from Claude Lefant, MD, NHLBI Director, on preliminary trends in the Women's Health Initiative. Washington, DC: National Institutes of Health; April 3, 2000. En: Mendelsohn ME, Karas RH. The time has come to stop letting the HERS tale wag the dogma (editorial). *Circulation* 2001; 104(19): 2256 - 2259.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The time has come to stop letting the HERS tale wag the dogma (editorial). *Circulation* 2001; 104(19): 2256 - 2259
- Herrington DM: The HERS trial results: Paradigms lost? Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 1999; 131(6): 463 - 466.
- Mathews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996; 143(10): 971 - 978.
- Cauley JA, Cummings SR, Blach DM, Mascioli SR, Seeley DG. Prevalence and determinants of estrogen replacement therapy in elderly women. *Am J Obst Gynecol* 1990; 163(5 part 1): 1438 -1444.
- Horwitz RI, Viscoli CM, Berkman L, Donaldson RM, Hortwitz SM, Murray CJ et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 542 - 545.
- Barrett - Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991; 115(6): 455 - 456.
- Sturgeon S, Schairer C, Brinton LA, Pearson T, Hoover R. Evidence of healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology* 1995; 6(3): 227 - 231.
- Posthuma W, Westendorp RG; Vanderbrouche JP. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? *BMJ* 1994; 308: 1268 - 1269.
- Imperiale, TF, Stollenwerk P. A meta-analysis of low - dose aspirin for the prevention of pregnancy - induced hypertensive disease. *JAMA*: 1991; 266(2): 260 -264.
- CLASP CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619 - 629.

17. Grondstein F. Invited commentary: can selection bias explain the cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy? *Am J Epidemiol* 1996; 143(10): 979 - 982.
18. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997; 315: 149 -153.
19. Blakely JA. The heart and Estrogen/Progestin replacement study revisited: Hormone replacement therapy produced net harm, consistent with the observational data. *Arch Intern Med* 2000; 160(19): 2897 - 2900.
20. Fletcher RH, Fletcher S, Wagner EH. Epidemiología clínica. Aspectos fundamentales. 2ª ed. Barcelona. 1998. 287 pág.
21. Rossouw JE. Estrogens for prevention of coronary heart disease. Putting the brakes on the bandwagon. *Circulation* 1996; 94(11): 2982 - 2985.