

Revisión Cochrane

Terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas



Boardman H, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B. Terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Issue 3. Art. No.: CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229

Versión reducida de la revisión.

Clínica Alemana de Santiago es un Centro Cochrane adjunto.

Resumen

Antecedentes

Las pruebas de revisiones sistemáticas de estudios observacionales indican que la terapia hormonal puede tener efectos beneficiosos al reducir la incidencia de eventos de enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas; sin embargo, los resultados de los ensayos controlados aleatorios (ECA) han tenido resultados mixtos. Esta es una versión actualizada de una revisión Cochrane publicada por primera vez en 2013.

Objetivos

Evaluar los efectos de la terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas, y si existen efectos diferenciales entre la administración para la prevención primaria o secundaria.

Los objetivos secundarios fueron realizar análisis exploratorios para (i) evaluar la repercusión del tiempo desde la menopausia hasta el comienzo del tratamiento (\geq diez años versus $<$ diez años) y si estos datos no

estuvieron disponibles, la edad de las participantes del ensayo al comenzar la administración como una variable sustituta (\geq 60 años de edad versus $<$ 60 años de edad); y (ii) evaluar los efectos de la duración del tratamiento.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos el 25 febrero 2014: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) en *The Cochrane Library*, MEDLINE, EMBASE y LILACS. También se buscó en los registros de ensayos e investigación, y se llevó a cabo la verificación de referencias de estudios relevantes y revisiones sistemáticas relacionadas para identificar estudios adicionales.

Criterios de selección

ECA realizados en mujeres que compararon la terapia hormonal administrada por vía oral con placebo o un control de no tratamiento, con un mínimo de seis meses de seguimiento.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de forma independiente evaluaron la calidad de los estudios y extrajeron los datos. Se calcularon los cocientes de riesgos (CR) con intervalos de confianza (IC) del 95% para cada resultado. Los resultados se combinaron mediante metanálisis de efectos aleatorios y se realizaron análisis adicionales para evaluar los efectos del tratamiento como prevención primaria o secundaria y si el tratamiento comenzó antes o después de diez años desde la menopausia.

Resultados principales

Para esta actualización, se identificaron seis ensayos nuevos. Por lo tanto, la revisión incluye 19 ensayos con 40.410 mujeres posmenopáusicas. En general, la calidad de los estudios fue buena y con bajo riesgo de sesgo; los resultados están dominados por los tres ensayos más grandes. Se encontraron pruebas de alta calidad de que la terapia hormonal en la prevención primaria y secundaria no confirió efectos protectores sobre la mortalidad por todas las causas, la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal, la angina o la revascularización. Sin embargo, hubo un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en el brazo de terapia hormonal en la prevención primaria y secundaria combinadas (CR 1,24; IC del 95%: 1,10 a 1,41). Con la terapia hormonal aumentaron los eventos tromboembólicos venosos (CR 1,92; IC del 95%: 1,36 a 2,69) como la embolia pulmonar (CR 1,81; IC del 95%: 1,32 a 2,48), en relación con placebo.

El aumento del riesgo absoluto para el accidente cerebrovascular fue seis de cada 1000 mujeres (número necesario a tratar para un resultado perjudicial adicional [NNTH] = 165; duración media del seguimiento: 4,21 años [rango: 2,0 a 7,1]); para la tromboembolia venosa ocho de cada 1000 mujeres (NNTH = 118; duración media del seguimiento: 5,95 años [rango: 1,0 a 7,1]); y para la embolia pulmonar cuatro de cada 1000 (NNTH= 242; duración media del seguimiento: 3,13 años [rango: 1,0 a 7,1]).

Se realizaron análisis de subgrupos según el momento del comienzo del tratamiento con respecto a la menopausia. Las que comenzaron la terapia hormonal antes de los diez años después de la menopausia tuvieron menor mortalidad (CR 0,70; IC del 95%: 0,52 a 0,95;

pruebas de calidad moderada) y cardiopatía coronaria (compuesto de muerte por causas cardiovasculares e infarto de miocardio no mortal) (CR 0,52; IC del 95%: 0,29 a 0,96; pruebas de calidad moderada), aunque aún tuvieron un aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (CR 1,74; IC del 95%: 1,11 a 2,73; pruebas de alta calidad) en comparación con placebo o ningún tratamiento. No hubo pruebas sólidas del efecto sobre el riesgo de accidente cerebrovascular en este grupo. En las que comenzaron el tratamiento más de diez años después de la menopausia hubo pruebas de alta calidad de que hubo poco efecto sobre la muerte o la cardiopatía coronaria entre los grupos, pero hubo un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular (CR 1,21; IC del 95%: 1,06 a 1,38; pruebas de alta calidad) y tromboembolia venosa (CR 1,96; IC del 95%: 1,37 a 2,80; pruebas de alta calidad).

Conclusiones de los autores

Los resultados de la revisión aportan pruebas sólidas de que el tratamiento con terapia hormonal en las mujeres posmenopáusicas en general, para la prevención primaria o secundaria de los eventos de enfermedades cardiovasculares tiene pocos efectos beneficiosos, de tener alguno, y causa un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y eventos tromboembólicos venosos.

Resumen en términos sencillos

Terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas sanas y en mujeres con enfermedad cardiovascular preexistente

La terapia hormonal se utiliza para controlar los síntomas menopáusicos. También se ha utilizado para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas. En esta revisión se evaluaron los efectos de la terapia hormonal durante seis meses o más. Diecinueve ensayos controlados aleatorios (con 40.410 mujeres) compararon terapia hormonal oral (estrógenos, con o sin progestágeno) con placebo. La mayoría de las participantes era de los Estados Unidos, y la media de edad en la mayoría de los estudios era de 60 años. El tiempo que las mujeres recibieron tratamiento varió entre los ensayos de siete meses a

10,1 años. Por lo general los estudios fueron bien realizados, con un riesgo de sesgo bajo.

En general, los resultados no mostraron pruebas de que la terapia hormonal proporcione cualquier efecto protector contra la muerte por cualquier causa, la muerte específicamente por enfermedades cardiovasculares, el ataque cardíaco no mortal o la angina, en mujeres sanas o con cardiopatía preexistente. En su lugar, en las mujeres posmenopáusicas la terapia hormonal aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular y obstrucción de una vena por un coágulo sanguíneo (tromboembolia venosa).

Hay confianza en que los resultados de esta revisión están cerca de los efectos verdaderos para la mayoría de los resultados analizados. Los estudios fueron grandes, bien diseñados y los resultados fueron generalmente consistentes entre los estudios.

Antecedentes

A pesar de la disminución en la incidencia de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular, que constituyen la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, hay un aumento en la prevalencia debido a una menor mortalidad. Estas afecciones todavía son la principal causa de muerte en los países de ingresos altos y medios (WHO 2008), y son cada vez más causa de muerte en los países de bajos ingresos. En el 2013 las enfermedades cardiovasculares causaron el 30% de todas las muertes en el mundo, y murieron 17.300.000 personas en todo el mundo (WHO 2011). En 2010 en el Reino Unido (RU) las enfermedades cardiovasculares causaron el 32% de las muertes, y murieron poco más de 179.000 personas. El análisis de estos datos según el género no muestra diferencias generales significativas en los números entre los hombres y las mujeres; el 31% de las mujeres murieron por enfermedades cardiovasculares en 2010 en el Reino Unido (British Heart Foundation Statistics Database 2012).

La carga de la cardiopatía coronaria es costosa tanto en cuanto a la reducción en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente como en cuanto a los costos de asistencia sanitaria en el tratamiento de estas afecciones. Las estadísticas de morbilidad indican que las enfermedades cardiovasculares son la causa única

principal de discapacidad en Europa, con una prevalencia del 6,0% al 6,5% en los hombres y del 4,0% al 4,5% en las mujeres en el Reino Unido. Por lo tanto, las enfermedades cardiovasculares aumentan los costos de asistencia sanitaria directos e indirectos, lo que representa el 9,8% de los años totales ajustados a la discapacidad (Townsend 2012). En 2009, se calculó que las enfermedades cardiovasculares costaron al sistema de asistencia sanitaria del Reino Unido aproximadamente 8.600.000.000 GBP, lo que se equipara con aproximadamente 141 GBP per cápita. En general, el costo de las enfermedades cardiovasculares en el Reino Unido se calcula en 19.000.000.000 GBP, que representa el saldo atribuido a la productividad perdida y a la atención de los pacientes con enfermedades cardiovasculares (British Heart Foundation Statistics Database 2012).

Descripción de la condición

Aunque el riesgo general de enfermedades cardiovasculares coincide en los hombres y las mujeres, este riesgo varía según la edad. El riesgo es mayor en los hombres en comparación con las mujeres en los grupos etarios más jóvenes, donde se ha encontrado que las tasas de incidencia de enfermedades cardiovasculares de las mujeres se retrasan en aproximadamente diez años con respecto a las de los hombres. La mayoría de las mujeres presenta la menopausia (última menstruación) poco después de los cincuenta años, luego de una fase de cambios en la función ovárica (perimenopausia) que puede durar varios años y que se caracteriza por ciclos menstruales irregulares (Greendale 1999). Después de la menopausia y la pérdida del estradiol endógeno (principal estrógeno ovárico), estas diferencias por género se reducen (Barrett-Connor 1997; Maxwell 1998). En su mayoría las mujeres que comienzan la menopausia son asintomáticas con respecto a las enfermedades cardiovasculares, y el 95% de las mujeres que desarrollan enfermedades cardiovasculares lo hace después de la menopausia. Las pruebas indican que una edad más temprana al momento de la menopausia natural se asocia con enfermedades cardiovasculares (Hu 1999) y mortalidad por enfermedades cardiovasculares (Jacobsen 1997; van der Schouw 1996). Las mujeres posmenopáusicas tienen una tasa de eventos cardiovasculares 2,6 veces mayor en comparación con sus coetáneas premenopáusicas (Kannel 1976). Hay muchas explicaciones posibles

para este aumento del riesgo asociado. La menopausia tiene un efecto adverso sobre el perfil de los lípidos; los niveles de las lipoproteínas de baja densidad y de los triglicéridos se elevan después de la menopausia, y las lipoproteínas de alta densidad disminuyen (Kilim 2013). El aumento de peso y el cambio en la distribución de los tejidos grasos, los aumentos en la presión arterial y un sinnúmero de otros factores metabólicos se encuentran entre los otros cambios observados. El tratamiento y el pronóstico de las mujeres con enfermedades cardiovasculares no se benefician debido a que están subrepresentadas en los ensayos (Melloni 2010) y tienen mayores probabilidades de presentarse de forma atípica con tasas inferiores de revascularización cardiovascular (Rathore 2003).

Descripción de la intervención

El término "terapia de reemplazo hormonal" ha sido reemplazado por "terapia hormonal", ya que el término más antiguo infiere que la terapia hormonal reemplaza la función de un órgano defectuoso. La terapia hormonal incluye estrógeno solo (terapia hormonal con estrógeno solamente) o estrógeno en combinación con un progestágeno (terapia hormonal combinada). Se utiliza en varias formulaciones y dosis que pueden administrarse por vía oral, vaginal, transnasal o en forma de implante, parche cutáneo, crema o gel. Los efectos clínicos varían según el tipo de terapia hormonal y el tiempo de uso. Las formulaciones del estrógeno oral pueden incluir estradiol (un estrógeno derivado del ñame mexicano salvaje), valerato de estradiol (un profármaco de estradiol), o estrógeno equino conjugado, una mezcla de estrógenos equinos extraídos de la orina de caballos. Históricamente se prescribían dosis mayores pero las dosis han disminuido en las dos últimas décadas ya que los que las indican intentan disminuir los efectos secundarios asociados con dosis más grandes. Los progestágenos utilizados para la terapia hormonal incluyen derivados sintéticos de la progesterona, derivados sintéticos de la testosterona y progesteonas naturales derivadas de plantas. Difieren en la acción metabólica y la posibilidad de efectos adversos, y actualmente el perfil riesgo-beneficio de cada tipo de progestágeno que se utiliza en la terapia hormonal es incierto. En la terapia hormonal combinada, el progestágeno se puede tomar todos los días (terapia combinada continua), cíclicamente con estrógenos admi-

nistrados diariamente y progestágenos administrados durante parte del mes (terapia hormonal combinada secuencialmente), o con una frecuencia menor.

El agregado de un progestágeno al estrógeno reduce el riesgo de hiperplasia endometrial asociada con el uso del estrógeno solo en mujeres con útero. Descripción de la intervención Sin embargo, el agregado de progestágenos puede ser problemático ya que tienen efectos adversos sobre los perfiles de los lípidos sanguíneos y pueden causar síntomas como cefaleas, tumefacción y sensibilidad mamaria (McKinney 1998).

De qué manera podría funcionar la intervención

El hallazgo de que las tasas de enfermedades cardiovasculares en las mujeres aumentan bruscamente después de la menopausia ha indicado que el estradiol endógeno puede atenuar la remodelación vascular relacionada con la edad en las mujeres premenopáusicas. La remodelación vascular asociada con la edad incluye la disfunción endotelial, un aumento del crecimiento de las células de la íntima del músculo liso y un aumento en la prevalencia de las placas vasculares. Los mismos procesos celulares participan en la aterosclerosis (Lakatta 2003). La disminución en los niveles de estradiol durante la menopausia da lugar a un mayor cociente andrógeno/estradiol. Los andrógenos inducen la vasoconstricción y el crecimiento de las células del músculo liso y exacerban la aterosclerosis inducida por la dieta, la formación de placas y la remodelación arterial proateroesclerótica. Lo anterior indica que el aumento en el cociente andrógeno/estradiol en las mujeres posmenopáusicas puede ser otro mecanismo que contribuya a la aceleración observada de la aterosclerosis. El mecanismo exacto por el cual se puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares mediante el estrógeno no se comprende completamente, pero las hipótesis principales incluyen la inhibición de la remodelación vascular, la disminución del colesterol y la mejoría del tono vascular (Dubey 2001; Mendelsohn 1999; PEPI 1995; Walsh 1991). Otros factores que pueden tener una influencia son los cambios en los factores de la coagulación, la presión arterial, la insulina y la distribución de tejidos grasos (Koh 2004; Lieberman 1994; PEPI 1995).

La terapia hormonal para tratar la deficiencia menopáusica de estrógeno se ha utilizado de manera generalizada por más de 60 años (Wallach 1959). El tratamiento a largo plazo se adoptó para prevenir la aterosclerosis y el aumento en el riesgo de las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad observados después de la transición menopáusica (Robinson 1959; Wallach 1959; Wilson 1963), ya sea como prevención primaria (prevención de la enfermedad antes de que se presente) o para la prevención secundaria (prevenir la progresión o la recurrencia de la enfermedad). Desde principios de los años ochenta, varios estudios observacionales han mostrado de forma sistemática que las usuarias de la terapia hormonal, muchas de las cuales comenzaron el tratamiento poco después de la menopausia, tuvieron una reducción en la mortalidad total y el riesgo de eventos de enfermedades cardiovasculares de aproximadamente el 30% al 50% en relación con las mujeres que no utilizaron la terapia hormonal (Grady 1992; Grodstein 1999; Grodstein 2000; Mann 1994; Psaty 1994; Rosenberg 1993; Stampfer 1991). Sin embargo, la mayoría de los grupos de datos observacionales indica que la reducción en el riesgo de mortalidad y eventos de cardiopatía coronaria está unido a una repercusión mayor en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos y a un aumento evidente en la incidencia de accidente cerebrovascular, pero a una menor mortalidad por accidente cerebrovascular (Paganini-Hill 2001). En general, las pruebas epidemiológicas disponibles acumuladas apoyaron la administración de la terapia hormonal para aumentar la longevidad en las mujeres posmenopáusicas (Mishell 1989). Después de estos estudios observacionales se realizaron dos ECA grandes, el Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, que evalúa la prevención secundaria (HERS I 1998) y el Women's Health Initiative, que evalúa la prevención primaria (WHI I 2002) y ambos parecieron contradecir las pruebas de los estudios observacionales.

Debido a que estos ensayos no confirmaron un efecto cardioprotector del estrógeno, la atención se centró en la edad de las mujeres reclutadas en ambos HERS I 1998 y WHI I 2002 (media de edad: 67 y 63 años, respectivamente), ya que tendencias no significativas de los datos indicaron que la terapia hormonal no dio lugar a un exceso del riesgo co-

ronario cuando se administró poco después de la menopausia y el interés se enfocó en el momento de inicio de la terapia hormonal con respecto al momento de la menopausia. Esta "hipótesis del momento", propuesta por primera vez en 2002, señala que puede haber un momento oportuno en el que la terapia hormonal es beneficiosa para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres cuando se comienza en la menopausia temprana, y que se pierde en las mujeres de más edad. Esta hipótesis está apoyada por el modelo Clarkson en primates, donde el estrógeno equino conjugado previene la aterosclerosis solamente en los animales tratados de forma temprana después de la menopausia quirúrgicamente inducida (dentro del equivalente calculado de seis años posmenopáusicos en humanos) antes de la aparición de la aterosclerosis inducida por la dieta (Mikkola 2002). El razonamiento detrás de la "hipótesis del momento" es que los efectos del estrógeno difieren con la presencia y la gravedad de la aterosclerosis y esta última se vincula con el momento de la menopausia y la edad. Lo anterior se puede deber a menos receptores de estrógeno en la pared de la arteria (Losordo 1994) y la reducción de los efectos vasodilatadores del estrógeno con el progreso de la aterosclerosis (Campisi 2002). Cuando hay aterosclerosis mínima o ninguna, el estrógeno da lugar a que se reduzca la activación plaquetaria e inflamatoria. También permite la vasodilatación mediada por el óxido nítrico, un componente importante de la función endotelial saludable (Mendelsohn 1999). Cuando hay aterosclerosis establecida, muchos de estos cambios fisiológicos beneficiosos se atenúan o incluso se revierten, con una reducción en la vasodilatación y un aumento en la activación inflamatoria (Ouyang 2006). También ha surgido la hipótesis de que aunque la terapia hormonal reduce el riesgo de formación de placas, aumenta la inestabilidad de las placas y el riesgo de erosión o rotura de las placas, debido a la producción de metaloproteinasas de matriz (Phillips 2005). Por lo tanto, como se sabe que el riesgo cardiovascular (incluida la aterosclerosis) aumenta significativamente después de la menopausia (Kannel 1976) la "hipótesis del momento" indica que si la terapia hormonal se recomienda muchos años después de la menopausia, es mucho más probable que se haya

establecido la aterosclerosis y, por lo tanto, el efecto beneficioso de la reducción en la formación de placas se eliminará por el aumento en el riesgo de erosión o rotura de las placas. Para apoyar la “hipótesis del momento”, el reanálisis del Nurses’ Health Study (Grodstein 2006) demostró un efecto beneficioso de comenzar el tratamiento antes de cuatro años después de la menopausia en comparación con más de diez años después de la menopausia. El metanálisis estratificado de Salpeter 2004 también indicó efectos diferenciales del tratamiento con terapia hormonal con respecto a placebo según la edad de las participantes al inicio, a favor del uso en las mujeres con menos de 60 años de edad.

Por qué es importante realizar esta revisión

La revisión Cochrane anterior sobre la terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres posmenopáusicas (Main 2013) identificó 13 ECA que incluyeron a 38 171 mujeres posmenopáusicas (19.302 asignadas de forma aleatoria a terapia hormonal y 18.869 a placebo). La revisión informó que no se observaron efectos protectores cardiovasculares de la terapia hormonal en las mujeres saludables o las mujeres con uno o más factores de riesgo preexistentes de enfermedades cardiovasculares, pero se observó un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, eventos tromboembólicos venosos y embolia pulmonar.

Después de la búsqueda bibliográfica de la revisión Cochrane anterior (Main 2013), el BMJ (octubre de 2012) presentó los resultados de los resultados cardiovasculares del Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS 2012). Este ensayo se diseñó para evaluar la repercusión a largo plazo de la terapia hormonal sobre la densidad mineral ósea y variables de evaluación cardiovasculares predefinidas adversas en mujeres saludables en comparación con un grupo control de no tratamiento. El ensayo tuvo más de diez años de seguimiento aleatorio y 5,7 años adicionales de seguimiento después de la intervención, el más extenso de cualquier ensayo comparable. El ensayo tuvo algunas diferencias notorias con respecto a la mayoría de los estudios anteriores que utilizaron la terapia hormonal para prevenir las enfermedades cardiovasculares, dife-

rentes del seguimiento extenso; las mujeres incluidas fueron más jóvenes y la preparación hormonal fue diferente a la administrada en la mayoría de los ensayos anteriores. Los resultados indicaron que las mujeres que recibieron terapia hormonal de forma temprana después de la menopausia tuvieron una disminución en el riesgo de la variable de evaluación compuesta mortalidad, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio, sin un aumento evidente en el riesgo de cáncer, tromboembolia venosa o accidente cerebrovascular. Estos hallazgos provocaron un gran interés en los medios y un resurgimiento del debate sobre si la terapia hormonal es segura, cuándo se debe prescribir y a quién.

Sin embargo, el ensayo DOPS levantó muchas críticas en su contra; la baja tasa de eventos, el diseño abierto y la media de edad mayor en el grupo control. Con el objetivo de aclarar el tema, se consideró importante actualizar la revisión para evaluar si este nuevo ensayo alteró el equilibrio de las pruebas sobre la terapia hormonal y su efecto sobre las enfermedades cardiovasculares.

También hay datos adicionales no disponibles en la revisión anterior, que informó los eventos por año de tratamiento y también por la edad de las participantes de los ensayos. Además, se ha vuelto cada vez más evidente que el riesgo de la terapia hormonal no es constante durante el tiempo por el cual se toma. Si las mujeres la toman para tratar los síntomas o reducir el riesgo de otras enfermedades, es importante que se les informe con respecto a los riesgos individuales con la mayor exactitud posible y que estos varían según la duración del tratamiento, la edad y cuando comenzó la menopausia.

Objetivos

Evaluar los efectos de la terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas, y si existen efectos diferenciales entre la administración para la prevención primaria o secundaria.

Los objetivos secundarios fueron realizar análisis exploratorios para (i) evaluar la repercusión del tiempo desde la menopausia hasta el comienzo del tratamien-

to (\geq diez años versus $<$ diez años) y cuando estos datos no estuvieron disponibles, la edad de las participantes del ensayo al comenzar la administración como una variable sustituta (\geq 60 años de edad versus $<$ 60 años de edad); y (ii) evaluar los efectos de la duración del tratamiento.

Métodos

Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon la terapia hormonal oral con placebo o un control de no tratamiento con una duración del seguimiento de seis meses o más. Se incluyeron los ECA que compararon dos o más tipos diferentes de terapia hormonal oral, siempre que además se compararan con un placebo o un brazo control de no tratamiento.

Tipos de participantes

Mujeres posmenopáusicas (con interrupción espontánea o inducida de la hemorragia menstrual durante un período continuo de seis meses o más), con o sin pruebas de enfermedades cardiovasculares existentes.

Tipos de intervenciones

Terapia hormonal oral, que consistía en estrógeno solo o en combinación con un progestágeno, en comparación con placebo o un control de no tratamiento. Terapia hormonal combinada (estrógeno más progestágeno) que podría aplicarse diariamente de forma continua (terapia hormonal combinada continua) o secuencial (estrógeno tomado diariamente con progestágenos tomados una parte del mes).

De acuerdo con los criterios de inclusión de la revisión anterior (Main 2013), se excluyeron los ECA en los que la terapia hormonal se aplicó en el cuerpo mediante parches, comprimidos, cremas, tabletas, un dispositivo intrauterino, anillo vaginal, geles o inyecciones en comparación con placebo o ningún tratamiento. También se excluyeron los ECA que evaluaron los efectos de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (p.ej. raloxifeno) comparados con placebo o un control de no tratamiento.

Tipos de medida de resultado

Medidas de resultado principales

- Muerte por cualquier causa
- Mortalidad cardiovascular
- Infarto de miocardio no fatal
- Accidente cerebrovascular
- Angina

Medidas de resultado secundarias

- Tromboembolia venosa (embolia pulmonar más trombosis venosa profunda)
- Émbolo pulmonar
- Revascularización (injerto de derivación de la arteria coronaria y angioplastia [con o sin un stent])

Se revisaron los ensayos con un tamaño por encima de un tamaño determinado (según el número de participantes y la duración del seguimiento) para determinar si se informaron resultados relevantes como los eventos adversos. Se revisaron los ensayos que incluyeron 1000 o más participantes (donde las participantes se siguieron durante seis meses o más) y todos los otros ensayos con tamaños comparables o más grandes. Por ejemplo, se revisaron ensayos que incluyeron a 500 participantes (donde las participantes tuvieron un seguimiento de un año o más). También se incluyeron ensayos con 250 participantes o más (donde las participantes tuvieron un seguimiento de dos años o más). En la Tabla 1 se enumeran todos los ensayos que se revisaron debido al tamaño, para evaluar si informaron resultados relevantes como los eventos adversos. Los resultados con cero eventos en uno o más brazos de un ensayo no se incluyeron. Esto se hizo para minimizar el sesgo.

Resultados y discusión

Para una presentación detallada de los resultados y de los gráficos, ver la versión PDF en inglés de esta revisión.

Resumen de los resultados principales

El estímulo para la actualización esta revisión fue la publicación de DOPS 2012, sin embargo, este ensayo solamente contribuyó con una ponderación del 3,5% y del 19,5% a la mortalidad por todas las causas y a la mortalidad cardiovascular, respectivamente, en el

tratamiento de prevención primaria de una población. En la población total del ensayo, no existen pruebas de que la terapia hormonal tenga una función en la prevención o el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. No hubo pruebas sólidas de que el tratamiento con terapia hormonal tuviera un efecto sobre las tasas de mortalidad general, la mortalidad relacionada con las enfermedades cardiovasculares, el infarto de miocardio no mortal, la angina o el número de pacientes a las que se les realizaron procedimientos de revascularización. Por el contrario, se asocia con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, tromboembolia venosa y embolia pulmonar.

En el análisis de prevención primaria (que incluye las mujeres asignadas al azar a estrógeno solo o estrógeno en combinación con progestágeno en comparación con placebo) se observó un exceso de riesgo de accidente cerebrovascular. Estos hallazgos se basan en los dos ensayos más grandes, WHI I 2002 y WHI II 2004, con un seguimiento de 5,6 y 7,1 años, respectivamente. Aunque no se observaron pruebas sólidas de un aumento en el riesgo en cualquiera de los ensayos de prevención secundaria, incluido el ensayo más grande HERS I 1998, es probable que los resultados de los ensayos de prevención primaria sean aplicables a las poblaciones de prevención secundaria, y que los análisis de subgrupos de estos ensayos tuvieran un bajo poder estadístico (debido a los tamaños pequeños de los ensayos, bajas tasas de eventos y una duración más corta del seguimiento) para detectar diferencias estadísticamente significativas en las tasas de accidente cerebrovascular entre los brazos de terapia hormonal y tratamiento placebo. En WHI I 2002 y WHI II 2004, el exceso de riesgo de accidente cerebrovascular observado con la administración de la terapia hormonal estuvo condicionado por un exceso de accidentes cerebrovasculares isquémicos en lugar de hemorrágicos; el 79,8% y el 80,3% de los accidentes cerebrovasculares observados en los ensayos, respectivamente, fueron isquémicos (Hendrix 2006; Wassertheil-Smoller 2003). En los mismos dos ensayos fue evidente un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular después de dos años de tratamiento en las mujeres que tomaban terapia hormonal combinada, y después de cuatro años en las mujeres asignadas al azar a estrógeno solo (Hendrix 2006). En ambos ensayos los cocientes de riesgos ins-

tantáneos del accidente cerebrovascular isquémico no difirieron significativamente en los subgrupos según la edad, los años desde la menopausia, las enfermedades cardiovasculares previas, el estado de la hipertensión o la diabetes mellitus, el índice de masa corporal o la administración de estatinas o aspirinas al inicio (Hendrix 2006; Wassertheil-Smoller 2003).

El resultado del aumento en el riesgo de tromboembolia venosa y de embolia pulmonar dentro de las poblaciones generales de los ensayos en los análisis parece estar condicionado en gran parte por el exceso de riesgo observado en los ensayos de terapia hormonal combinada (estrógeno combinado con progestágeno). El riesgo mayor en las poblaciones de prevención primaria se mostró en WISDOM 2007 y WHI I 2002, que probaron la terapia hormonal combinada. En las poblaciones de prevención secundaria, el riesgo mayor se demostró en HERS I 1998, que también evaluó la terapia hormonal combinada. El análisis de subgrupos de WHI I 2002 del resultado de tromboembolia venosa demostró un riesgo mayor con la terapia hormonal combinada en el primer año de tratamiento (CRI 4,01), con un riesgo menor en años posteriores (Cushman 2004). WHI II 2004 también demostró una tendencia a un riesgo mayor desde el principio, con solamente un aumento moderado en el riesgo después de dos años de tratamiento con estrógeno solo (Curb 2006). Cuando se compararon los dos estudios (terapia hormonal combinada en comparación con estrógeno solo), la diferencia en el riesgo fue muy evidente después del año dos, cuando el mayor riesgo con la terapia hormonal combinada fue más notorio (Curb 2006).

Los estudios WHI I 2002 y WHI II 2004 realizaron análisis de subgrupos preespecificados adicionales para evaluar la asociación entre las características iniciales de las participantes y el riesgo de tromboembolia venosa y embolia pulmonar. Como era de esperar, debido a que no se observó un exceso de riesgo en el ensayo, WHI II 2004 los investigadores no encontraron pruebas sólidas de interacciones entre la administración de estrógeno solo y la edad, el índice de masa corporal, o la mayoría de los demás factores de riesgo de tromboembolia venosa. Sin embargo, los autores observaron que los cocientes de riesgos instantáneos del tratamiento de combinación en WHI II 2004 fueron significativamente

mayores que los del estrógeno solo, incluso después de ajustar por los factores de riesgo de tromboembolia venosa (Curb 2006). En WHI I 2002, el aumento de la edad, presentar sobrepeso y obesidad y tener una mutación del factor V de Leiden (un trastorno de la coagulación sanguínea) se asociaron con un mayor riesgo de tromboembolia venosa en comparación con placebo (Cushman 2004). Los estudios WHI I 2002 y WHI II 2004 realizaron análisis de subgrupos preespecificados para evaluar si cualquier característica clínica de las poblaciones de los ensayos puede potencialmente moderar los efectos de la terapia hormonal. Las variables predictivas potenciales examinadas incluyeron: edad, tiempo desde la menopausia, presencia o ausencia de síntomas vasomotores, administración previa de hormonas, estado del factor de riesgo de cardiopatía coronaria y presencia o ausencia de enfermedades cardiovasculares preexistentes (Hsia 2006; Manson 2003). Ninguna de estas variables afectó significativamente los resultados, aunque se observó una tendencia no significativa hacia una reducción del riesgo de cardiopatía coronaria en las mujeres que iniciaron la administración de la terapia hormonal en el transcurso de diez años desde la menopausia.

El análisis de subgrupos del momento de comienzo del tratamiento con relación a la menopausia encontró un efecto beneficioso en la supervivencia general y la cardiopatía coronaria (resultado compuesto de muerte por causas cardiovasculares e infarto de miocardio no mortal) en el grupo de terapia hormonal en las mujeres que comenzaron el tratamiento antes de los diez años después de la menopausia (o antes de los 60 años de edad). Lo anterior es similar a la tendencia en los eventos de cardiopatía coronaria en WHI II 2004 mostrada en Hsia 2006. No hubo pruebas sólidas del efecto sobre el accidente cerebrovascular. Sin embargo, hubo pruebas sólidas de un aumento en el riesgo de tromboembolia venosa si el tratamiento comenzó antes o después de los 60 años de edad.

No hubo pruebas sólidas de un efecto sobre la muerte o la cardiopatía coronaria en el grupo que comenzó el tratamiento a los diez años o más después de la menopausia; sin embargo, hubo un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia venosa. No se analizaron otros resultados, ya que estos análisis

dependieron significativamente del informe de los subgrupos en WHI I 2002 y WHI II 2004, que solamente informaron estos resultados según el tiempo desde la menopausia o la edad a la que se comenzó el tratamiento. No hubo datos suficientes de otros ensayos para hacer análisis confiables de otros resultados.

Vale la pena señalar que el efecto beneficioso observado en la supervivencia y la cardiopatía coronaria en el grupo que comenzó el tratamiento antes de los diez años después de la menopausia se obtuvo de combinar cinco ensayos realizados en poblaciones de prevención primaria y con un seguimiento muy extenso, que varió desde 3,4 años a 10,1 años. Al analizar las tasas de eventos en estos ensayos individuales se puede observar que el efecto beneficioso mayor ocurre en los ensayos con un seguimiento más largo. Es posible que se deba a una interacción con el tiempo de tratamiento, por lo cual los eventos de cardiopatía coronaria ocurren en los individuos predispuestos de forma temprana en contraposición con más tarde con el tratamiento con terapia hormonal y, por lo tanto, cualquier reducción del riesgo se observa en los estadios posteriores del tratamiento. Lo anterior es consistente con el cociente de riesgos instantáneos de la cardiopatía coronaria durante intervalos de un año de seguimiento observado en WHI I 2002 (Manson 2003). Por lo tanto, no es posible señalar que la terapia hormonal de duración corta tiene efectos beneficiosos en esta población, sino solamente que la terapia hormonal administrada entre 3,4 a diez años tiene efectos beneficiosos en esta población.

En el análisis de la mortalidad según el año de tratamiento no hubo pruebas sólidas de diferencias entre los grupos de tratamiento por año individual de tratamiento. Tampoco hubo pruebas sólidas de diferencias en la supervivencia al comparar los años de tratamiento acumulados, hasta los diez años de tratamiento, donde hubo un efecto beneficioso pequeño en la supervivencia en el grupo de terapia hormonal. Sin embargo, estos resultados se basaron en dos ensayos de prevención primaria relativamente pequeños en los que se comenzó el tratamiento poco después de la menopausia (DOPS 2012; ERT II 1979). Uno de los ensayos presentaba una metodología deficiente (ERT II 1979). Es posible que haya otras explicaciones para el

efecto beneficioso observado en este análisis, diferentes de la duración del tratamiento, como el momento de comienzo del tratamiento.

Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia

La base de pruebas revisada tiene varias limitaciones. En primer lugar se debe destacar que los resultados se basan en los datos obtenidos en 19 ECA, y la mayoría de los resultados estadísticamente significativos se derivan de los resultados de los tres ensayos más grandes, HERS I 1998, WHI I 2002 y WHI II 2004, que dominan los resultados. Estos tres ensayos evaluaron estrógeno equino conjugado oral 0,625 mg, con o sin medroxiprogesterona (AMP) continua 2,5 mg. Otros ensayos que evaluaron diferentes tipos de terapia hormonal tendieron a ser mucho más pequeños con una duración más corta del seguimiento e informaron pocos eventos clínicos importantes, de haber alguno. Hay cierto debate con respecto a la validez externa de los resultados de WHI I 2002 y WHI II 2004, y hasta qué punto se aplican a cualquier tipo de terapia hormonal diferente del estrógeno equino conjugado oral combinado continuo 0,625 mg con o sin AMP 2,5 mg. Los efectos de la terapia hormonal pueden variar con diferentes estrógenos y progestágenos, así como con diferentes dosis y vías de administración. Sin embargo, para agrupar los resultados de estudios estadísticamente diferentes hubo que hacer suposiciones con respecto a un "efecto de la clase" de terapia hormonal, lo que puede no estar justificado.

Los resultados clínicos de interés de la revisión fueron resultados secundarios en cinco de los ensayos (DOPS 2012; EPAT 2001; ERA 2000; ESPRIT 2002; WAVE 2002) y se informaron como eventos adversos en otros cinco (ERT II 1979; Greenspan 2005; STOP IT 2001; WELL-HART 2003; WHISP 2006). Por lo tanto, se puede postular que estos ensayos pueden no haber tenido un poder estadístico suficiente para detectar diferencias de los efectos clínicos del tratamiento entre los brazos de terapia hormonal y placebo, ya que este no fue el objetivo primario de estos ensayos. Además, como se señaló anteriormente, siete de los ensayos se detuvieron temprano (DOPS 2012; EAGAR 2006; EPHT 2006; EVTET 2000; WISDOM 2007; WHI I 2002; WHI II 2004), ya sea porque se publicaron los resultados de otros ensayos que no mostraron efectos beneficiosos sobre los resultados de

enfermedades cardiovasculares para la terapia hormonal en relación con placebo, o porque se observó un efecto perjudicial sobre los resultados de enfermedades cardiovasculares u ocurrieron eventos adversos. Por lo tanto, la duración media del seguimiento de los ensayos varió considerablemente desde siete meses a 10,1 años, con una duración media del seguimiento de 3,6 años (mediana de tres) entre los ensayos. La detención temprana de los ensayos tiene implicaciones en el poder para detectar diferencias de los efectos del tratamiento entre los brazos de terapia hormonal y placebo (ya que el tamaño de la muestra se habrá basado en la duración original propuesta del seguimiento y en las suposiciones con respecto al número de eventos observados), y también limita la disponibilidad de pruebas sobre los efectos del tratamiento a más largo plazo de la terapia hormonal en comparación con placebo. Una limitación adicional de la base de pruebas examinada se relaciona con la repercusión del cumplimiento con la medicación de las pacientes, que varió considerablemente entre los ensayos. Una alta proporción de mujeres en los ensayos no recibió el tratamiento al que fue asignada al azar. En general, el número de mujeres que interrumpieron la medicación o tomaron menos del 80% fue desproporcionadamente alto en los brazos del ensayo de terapia hormonal, probablemente debido a los efectos secundarios de la medicación. Los autores de WHI I 2002 observaron que en los casos en los que se interrumpió el tratamiento y se inició un tratamiento diferente al del estudio, independientemente de los factores de riesgo de los resultados clínicos, el correspondiente análisis de intención de tratar subestima los efectos perjudiciales y beneficiosos de la terapia hormonal en las mujeres que siguieron el tratamiento.

Calidad de la evidencia

Un resumen de los resultados y la solidez de las pruebas se puede encontrar en "Resumen de los hallazgos para la comparación principal"; Resumen de los hallazgos 2; Resumen de los hallazgos 3 y Resumen de los hallazgos 4. En la población de prevención primaria, la calidad de las pruebas para la mortalidad y las enfermedades cardiovasculares fue alta. Se disminuyó la calificación de calidad de las pruebas en un nivel para la tromboembolia venosa y la embolia pulmonar debido a la falta de congruencia del efecto entre los resultados de los estudios. Cuando la terapia hormonal se consideró una

estrategia de prevención secundaria, la calidad de las pruebas también fue alta para la mortalidad y la tromboembolia venosa. Los intervalos de confianza para la estimación del efecto sobre el accidente cerebrovascular y la embolia pulmonar no pudieron excluir disminuciones pequeñas o aumentos grandes en el riesgo. En el subgrupo de estudios que abordaron los efectos de la terapia hormonal comenzada antes de los diez años desde la menopausia, la calidad de las pruebas se disminuyó un nivel para los resultados de mortalidad y cardiopatía coronaria, ya que los resultados del análisis fueron dominados por los resultados de unos pocos ensayos grandes. La calidad general de los estudios fue alta (Figura 4). La gran mayoría de los ensayos tuvo una generación adecuada de las secuencias aleatorias (15 de 19), 17 de 19 fueron doble ciego y 13 de 19 se analizaron por intención de tratar. Las participantes pérdidas durante el seguimiento fueron generalmente escasas, excepto en dos ensayos: el 14,9% en STOP IT 2001 y el 19% en WHISP 2006, aunque recibieron una ponderación relativamente baja en el análisis. Solamente dos de 19 ensayos tuvieron riesgo de informe selectivo de los resultados.

Sesgos potenciales en el proceso de revisión

Existen varios posibles sesgos en el proceso de revisión, aunque se intentó limitarlos. El sesgo que preocupa más es el sesgo de selección de pacientes, que limita la validez externa. Casi todos los ensayos incluidos tenían una media de edad de las participantes de más de 60 años al inicio y solamente un ensayo (DOPS 2012) se centró en mujeres perimenopáusicas o alrededor del momento de la menopausia. Aunque estos criterios de inclusión reflejaron los objetivos de los ensayos, no reflejan la práctica clínica habitual, en la cual la terapia hormonal se prescribe para el alivio de los síntomas vasomotores al momento de la menopausia.

A pesar de las extensas búsquedas, es posible que no se pudieran identificar todos los estudios relevantes. Sin embargo, debido al predominio de WHI I 2002 y WHI II 2004 en los resultados de la revisión, es poco probable que se perdiera algún ensayo lo suficientemente grande para que repercutiera de manera significativa en los resultados. Además, como ya se indicó, fue necesario hacer suposiciones en los análisis con respecto a los efectos de diferentes preparaciones de terapia

hormonal para realizar los metanálisis. Estos supuestos pueden no estar justificados, ya que aún no está claro cómo diferentes preparaciones y dosis pueden diferir. La evaluación de la hipótesis del momento se podría considerar un cambio post hoc en el protocolo original de esta revisión. Los datos de los eventos desde la menopausia (estratificados en décadas) estuvieron disponibles solamente en dos estudios (WHI I 2002; WHI II 2004) y en los estudios restantes estuvieron disponibles las características iniciales de 11 estudios (DOPS 2012; EPHT 2006; ERA 2000; ERT II 1979; ESPRIT 2002; ESPRIT 2002; HERS I 1998; WELL-HART 2003; WEST 2001; WHISP 2006; WISDOM 2007) para asignar a la población estudiada en su totalidad en las que comenzaron el tratamiento antes de los diez años desde la menopausia o diez años o más desde la menopausia. Para seis estudios (EAGAR 2006; EPAT 2001; EVTET 2000; Greenspan 2005; STOP IT 2001; WAVE 2002) estos datos no estaban disponibles. Sin embargo, se informó la edad y, por lo tanto, las poblaciones de estudio completas se asignaron según las que tenían menos de 60 años de edad o 60 años de edad o más cuando comenzaron el tratamiento. Es muy probable que las poblaciones de los ensayos se distribuyeran a través de un rango de edades y tiempo desde la menopausia y, por lo tanto, es probable que una proporción de las poblaciones de estudio se asignaran de forma incorrecta. Lo anterior será un problema más importante en las muestras de estudios con desviaciones estándar grandes para el tiempo desde la menopausia o la edad, y también en los estudios que tengan una media o mediana de edad o un tiempo desde la menopausia cercano al valor de corte (diez años desde la menopausia y 60 años de edad). Aunque hay confianza en que los subgrupos están ampliamente representados en las poblaciones de estudio de interés, los datos a nivel de subgrupo de cada estudio o los datos individuales de las participantes representarían enfoques más consistentes para probar la hipótesis del momento.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

Magliano 2006 agrupó resultados de siete de los ensayos incluidos en la presente revisión (ERA 2000; ESPRIT 2002; HERS I 1998; WAVE 2002; WEST 2001; WHI I 2002; WHI II 2004), y concluyó que la terapia hormonal comparada con placebo no repercutió sobre la mortalidad

total o el infarto de miocardio no mortal, pero se encontraron pruebas sólidas de un aumento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares (CR 1,29; IC del 95%: 1,13 a 1,48) observados con la administración de la terapia hormonal. Igualmente, un metanálisis Bath 2005, que agrupó 28 ECA, informó que la terapia hormonal se asoció con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, particularmente isquémico. Además, las participantes que presentaron un accidente cerebrovascular en los grupos de terapia hormonal parecieron tener un resultado más desfavorable. Sin embargo, no está claro hasta qué punto los resultados de esta revisión se aplican a las mujeres posmenopáusicas, ya que la revisión tuvo criterios de inclusión muy amplios, agrupó una amplia variedad de ensayos que administraron tipos diferentes de terapia hormonal para un rango de indicaciones, y algunos incluyeron participantes masculinos.

Salpeter 2006, realizó un metanálisis dirigido a examinar el efecto de la terapia hormonal sobre los eventos de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas más jóvenes y mayores (definidas como participantes con un tiempo medio desde la menopausia menor o mayor de diez años, o una media de edad menor o mayor de 60 años). Los análisis de 23 ensayos (diez ensayos con mujeres más jóvenes y 11 ensayos con mujeres mayores), incluyeron los datos relevantes del subgrupo específico para la edad de Women's Health Initiative en uno u otro grupo como si se hubieran originado en ECA separados. Los resultados mostraron que la terapia hormonal redujo los eventos de cardiopatía coronaria en las mujeres más jóvenes, pero no en las mujeres mayores. Esto es comparable con los resultados en esta revisión.

Miller 2002 realizó un metanálisis de los resultados tromboembólicos venosos en mujeres posmenopáusicas que utilizaron reemplazo con estrógeno. La revisión incluyó estrógeno solo y tratamiento combinado, así como ECA, estudios de casos y controles y un estudio de cohortes. Encontraron un aumento en el riesgo con la terapia hormonal (CR 2,14; IC del 95%: 1,64 a 2,81). El análisis se publicó en 2002 y no incluyó el estudio Women's Health Initiative, que contribuyó con la parte

más grande de la población incluida en la presente revisión, pero el riesgo es comparable con los resultados encontrados aquí. También encontraron que el riesgo fue más alto en el primer año, pero en la mayoría de los estudios permaneció elevado durante el seguimiento.

Conclusiones de los autores

Implicaciones para la práctica

Los resultados de esta revisión proporcionan pruebas sólidas de que el tratamiento con terapia hormonal en las mujeres posmenopáusicas para la prevención primaria o secundaria de los eventos de enfermedades cardiovasculares tiene poco o ningún efecto beneficioso en general, y provoca un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular o eventos tromboembólicos venosos.

Implicaciones para la investigación

Actualmente hay una falta de pruebas con respecto a los factores que pueden modular los riesgos relacionados con el tratamiento con terapia hormonal, como diferentes preparaciones de estrógeno y progestágeno, diferentes duraciones, dosis y vías de administración (por ejemplo, parches en la piel y cremas). Hay un estudio recientemente publicado (NCT00154180) y un estudio en curso (NCT00114517) que evalúan la hipótesis del momento mediante variables de evaluación alternativas. Deben sentar las bases para los estudios de investigación futuros en esta área, debido especialmente a que las pruebas que apoyan la hipótesis del momento en esta revisión provienen de análisis de subgrupos posprotocolo. Las actualizaciones futuras de esta revisión analizarán incorporar sus resultados completamente, pero puede ser que se necesite el análisis de los datos a nivel de las participantes individuales de los ensayos existentes para evaluar la credibilidad de la hipótesis del momento sobre la mortalidad y la cardiopatía coronaria. Debido a las bajas tasas de eventos, los estudios definitivos que evalúen la hipótesis del momento mediante variables de evaluación sólidas probablemente necesiten una población de estudio muy grande, calculada en 30 000 participantes con diez a 15 años de seguimiento y, por lo tanto, muy costosos (Rossouw 2013).