

Ronda clínica y epidemiológica

Oscar Osío Uribe¹, John Jairo Zuleta Tobón²

La terapia de reemplazo hormonal de la mujer menopaúsica: ¿varían los efectos cardiovasculares según el momento de comenzarla o se explican por sus cambios sobre el colesterol que no es de alta densidad?

INTRODUCCIÓN

Una publicación reciente de Hernán y colaboradores en la revista *Epidemiology* se centra en un ejercicio metodológico que desde hace tiempo inquieta a los expertos en epidemiología: la discrepancia de los resultados entre los estudios observacionales y los experimentales.¹ Al momento de evaluar una relación causal, se acepta que el mejor modelo de investigación es el experimental porque tiene menor probabilidad que los estudios observacionales de incurrir en errores sistemáticos o sesgos, y tradicionalmente se acepta que las diferencias entre ellos se resuelven a favor de los primeros. Existen informes importantes en los cuales se encuentra que los estudios observacionales, si fueron diseñados y conducidos de manera adecuada, llegan a los mismos resultados que los ensayos clínicos.^{2,3} Esta situación es tranquilizadora para los investigadores y para el personal de salud que debe tomar sus decisiones con base en esa información. Una situación bien diferente se da cuando los resultados de estos estudios son contradictorios.

Posiblemente la condición clínica en la que se ha presentado el mayor impacto entre el personal de la salud y los pacientes debido a una discrepancia de este tipo es el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la enfermedad cardiovascular (ECV) en las mujeres posmenopáusicas. Desde fines de los años 60, y hasta 2002, existía cierto consenso, con pocos pero importantes contradictores, con respecto a los beneficios cardiovasculares del empleo de la TRH, todo ello respaldado en un número considerable de estudios observacionales. Los resultados de un estudio clínico controlado con placebo, con asignación al azar, enmascaramiento de la secuencia de asignación, cegamiento de los médicos tratantes en la evaluación de los resultados, análisis por intención de tratar, y con el número suficiente de pacientes para lograr que los resultados encontrados no fueran explicados por azar⁴ llegó a la conclusión de que el empleo de la TRH incrementaba en un 29% el riesgo de que estas mujeres sufrieran alguna de las condiciones del espectro de la ECV, lo que es contrario a los resultados de los estudios observacionales que presentaban una disminución entre 35 y 50%.

La explicación inicial para esta discrepancia se atribuyó a las deficiencias metodológicas y a las limitantes inherentes a todos los estudios observacionales y la mayoría de las autoridades en el tema modificaron las recomendaciones del empleo de la TRH, lo cual se reflejó en las guías de manejo de todas las sociedades y agencias que trabajan en el tema. A partir del estudio WHI ha habido un intenso debate al respecto, se han dado múltiples interpretaciones y se han hecho reanálisis a los datos intentando encontrar explicaciones a los hechos. Unos análisis de subgrupos, cuestionables desde el punto de vista metodológico,⁵ pero muy utilizados en la literatura médica, han sugerido

¹ Especialista en Medicina Interna, Magíster en Epidemiología Clínica, Director de la Corporación Académica de Patologías Tropicales, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Direcciones de contacto: cpt_udea@yahoo.com, www.riesgoscvasculares.com

² Profesor de Ginecología y Obstetricia, Magíster en Epidemiología Clínica. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

que el efecto de la TRH es diferente según el tiempo transcurrido desde el comienzo de la menopausia y la edad a la que se inicie dicha terapia. En esta exploración de subgrupos del WHI (*Women Health Initiative*) se encontró una tendencia, no significativa estadísticamente, a mayor efecto perjudicial en las mujeres que iniciaron la TRH después de 10 años de la menopausia.⁶ Hernán y colaboradores fundamentan su reanálisis a partir de esta información, que cuenta además con respaldo fisiopatológico y de estudios en animales.

El primer estudio y la primera interpretación

Hernán propone que la falta de asignación por azar no es la única explicación para todas las diferencias entre los estudios experimentales y observacionales; por lo tanto, evalúa en su artículo la magnitud del efecto de otras diferencias entre ellos, como son el tipo de análisis empleado, las discrepancias atribuibles a las diferentes distribuciones de tiempos desde el inicio de la menopausia y la duración del seguimiento. Con el fin de demostrar que los resultados del efecto de edad y tiempo de menopausia en el reanálisis del WHI son compatibles con los del *Estudio de las Enfermeras (NHS)*⁷, intenta lograr la mayor similitud posible entre el NHS y el WHI. Para cumplir este objetivo propone que es necesario aceptar una conceptualización: asumir el estudio observacional de cohorte NHS como una secuencia de experimentos. Además, reasigna la población estudiada de acuerdo con ciertas condiciones tendientes a buscar homogeneidad entre las poblaciones de ambos estudios.

El NHS inició en 1976 el reclutamiento de 121.700 mujeres entre 30 y 55 años en 11 estados de los Estados Unidos. Con el fin de imitar al WHI, Hernán seleccionó las que en la evaluación de 1982, año en que se popularizó el empleo de la TRH, estuvieran vivas y reportaran que no habían empleado TRH en los dos años previos (período de lavado), no habían sido sometidas a histerectomía, no tenían antecedentes de cáncer, infarto de miocardio o enfermedad cerebrovascular y tenían un ingreso calórico entre 2.510 y 14.640 kJ/d. Se excluyeron las que habían empleado una TRH diferente a estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona. Esto dejó un total de 34.575 mujeres en el "ensayo o experimento" teórico. A partir de 1982 dividió la población en "iniciadoras" y "no iniciadoras" de TRH, simulando los grupos expuesto y no expuesto del WHI y con base en tales grupos, no asignados al azar, llevó a cabo los análisis. Estos grupos fueron diferentes entre ellos en muchas

características basales y diferentes también con respecto a las del WHI, por lo que los análisis se ajustaron por tales características con un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el fin de simular la semejanza de grupos que se logra con la asignación al azar. Al momento del análisis, los desenlaces se contabilizaron para el grupo al que se asignaron las mujeres en 1984, independientemente de que hubieran suspendido o iniciado la TRH después de tal fecha, con el fin de imitar un análisis por intención de tratar. Como muchas "no iniciadoras" en 1984 pudieron serlo más adelante en las evaluaciones que se hicieron cada dos años, los autores condujeron otros siete "ensayos" y adicionaron la información. Otro aspecto que vuelve más complejo el diseño fue la inclusión de análisis ajustados por adherencia mediante procedimientos estadísticos relativamente complejos y con la asunción de que se cumplen ciertos supuestos teóricos obligatorios para la aplicación de tales análisis.

El análisis estadístico empleado para lograr similitud entre los estudios observacional y experimental obligó a hacer cambios en la fecha de inicio del seguimiento, en la definición de los grupos expuesto y no expuesto, en las covariables utilizadas para los ajustes y en los criterios de elegibilidad utilizados en los análisis tradicionales que se han hecho a este estudio observacional. El autor considera que el resultado del efecto de la TRH en la ECV que se presenta en el último informe del NHS (HR 0,68 IC95% 0,55-0,83)⁸ se debe interpretar como el efecto de la TRH ajustado por adherencia, pero sin ajuste por la adherencia incompleta y considera que lo que realmente se comparó fueron los grupos de usuarias actuales con las que nunca lo fueron. Esta diferencia conceptual explica la diferencia que él obtuvo en su reanálisis (0,96 IC95% 0,78-1,18).

En el estudio se hicieron análisis que tuvieron en cuenta la edad de las mujeres y el tiempo transcurrido de menopausia al momento del inicio de la TRH, el efecto del tiempo de empleo de la TRH, el antecedente de empleo de TRH antes del ingreso al estudio, el momento en que se considera el inicio de la terapia con respecto a la recepción de los formularios de investigación y el inicio y suspensión de la terapia entre los períodos de dos años de evaluación.

Los autores concluyen que cuando se tienen en cuenta todos los supuestos, se asimila la metodología del estudio observacional a la del experimento y se tiene en cuenta el tiempo desde el inicio de la menopausia, los resultados

de ambos estudios son similares: la TRH iniciada tempranamente puede ser protectora e iniciada de manera tardía puede ser perjudicial, tal como lo muestra la tabla. Añaden que las diferencias no son las clásicas entre los tipos de estudio. La tabla presenta el principal resultado del estudio comparado con el del WHI.

Comparación en los resultados de los estudios NHS y WHI según el momento de comienzo de la terapia de reemplazo hormonal

| | NHS HR (IC95%) | WHI |
|-------------------------|------------------|------------------|
| < 10 años de menopausia | 0,84 (0,61-1,14) | 0,88 (0,54-1,43) |
| ≥ 10 años de menopausia | 1,12 (0,84-1,48) | 1,23 (0,85-1,77) |

Comentario

Los autores hacen un ejercicio teórico y metodológico interesante pero que requiere mucha cautela por parte del clínico al momento de tomar decisiones prácticas con base en sus resultados. El reanálisis se fundamenta en asimilar las características de un estudio observacional a las de un experimento, básicamente trabajando sobre el aspecto más cuestionable e insatisfactorio que tienen los ensayos clínicos: la intención de tratar. El análisis por intención de tratar indica que los resultados tanto benéficos como dañinos de un paciente se asuman como causados por el tratamiento al que se le había asignado por azar, independientemente de que ese paciente nunca haya iniciado o haya suspendido tal tratamiento. El análisis por intención de tratar es el recurso metodológico menos insatisfactorio de todos los que se han planteado para controlar la falta de cumplimiento de los pacientes con las terapias asignadas, pero se reconoce que es una estrategia distante de la ideal. Tal como lo propone uno de los autores del NHS, emplear el análisis por intención de tratar en un estudio de cohorte es combinar las más importantes limitantes de cada uno de los dos tipos de estudios.⁹ En segundo lugar, se aproximan los resultados a uno de los múltiples análisis de subgrupos llevados a cabo en el WHI. Aunque los análisis de subgrupos implementados en el WHI cumplen con los requisitos de contar con plausibilidad biológica, ser planeados desde el protocolo y tener análisis de interacción⁵, sus autores son claros en reconocer que, debido al alto número de análisis de subgrupos implementados -al menos 36-, sus resultados se deben interpretar con precaución, porque reconocen que al menos dos de las asociaciones halladas

en estos subgrupos se podrían haber encontrado por el solo azar y no por efecto real de la TRH.⁶ Por otra parte, la interacción entre el tiempo de evolución de la menopausia y el tratamiento no fue significativa desde el punto de vista estadístico (p de interacción 0,33). Por último, algunos expertos consideran que los análisis de Hernán y colaboradores son complejos, difíciles de interpretar, fundamentados en supuestos difíciles de confirmar y que realmente no aportan nada al problema.⁹

Un aspecto importante para tener en cuenta: los resultados del NHS sin ninguna modificación ni reanálisis son compatibles con los del WHI en todos los otros desenlaces evaluados (enfermedad cerebrovascular, cáncer de mama, trombosis y cáncer colorrectal). Sería interesante saber qué sucedería al aplicar todas las modificaciones propuestas por Hernán y colaboradores a estos otros desenlaces.

La duda con respecto al posible efecto benéfico de la TRH en la ECV de mujeres en los primeros años de la menopausia aún no tiene una respuesta suficientemente sólida y amerita un ensayo clínico controlado, diseñado específicamente para confirmar esta hipótesis. Mientras tanto, se debe tener cautela con los análisis de subgrupos o los reanálisis de estudios observacionales, que se deben considerar únicamente como exploratorios y generadores de hipótesis y no como confirmatorios. Afortunadamente este tipo de estudios empieza a aparecer, aunque inicialmente con desenlaces intermedios (espesor de la capa íntima de la arteria carótida y el calcio coronario); por lo tanto, lo que se requiere es paciencia para esperar sus resultados.¹⁰ Por otro lado, no se pueden olvidar los otros efectos dañinos de la TRH mal indicada y el hecho de que para la prevención de la ECV existen alternativas con respaldo sólido.

Otro estudio y una interpretación diferente

Las apolipoproteínas constituyen la estructura de las lipoproteínas, además de intervenir en su metabolismo y en su capacidad de unión a los tejidos. La apoB-100 es la principal apolipoproteína encontrada en el colesterol LDL, otras son las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la lipoproteína a, Lp(a). Debido a que cada una de esas lipoproteínas aterogénicas contiene solo una molécula de apoB-100, la concentración de esta última en el plasma humano expresa de una manera muy precisa el número

total de partículas dañinas para la salud cardiovascular, siendo un marcador independiente de su composición lipídica. En los pacientes con dislipidemias se pueden calcular las lipoproteínas aterogénicas que contienen apoB-100, restando del colesterol total el colesterol HDL, en una medida que se conoce con el nombre de "colesterol no HDL". Una variante estructural, la apoB-48 es la principal apolipoproteína de los quilomicrones, mientras que la apo A-1 es la más importante apolipoproteína encontrada en el colesterol HDL. En las tres versiones de la guía estadounidense para el tratamiento de las hipercolesterolemias se ha recomendado que el objetivo primario de la intervención médica sea la disminución del nivel de colesterol LDL. Se ha estimado que con la reducción del colesterol LDL lograda con la terapia estatínica se disminuye el riesgo cardiovascular total en 25 a 35%, persistiendo 65 a 75% de lo que se ha denominado "riesgo residual". Este remanente de riesgo se ha explicado por la presencia de factores asociados con otras lipoproteínas diferentes al colesterol LDL, como son los niveles de apoB, apoA1, la relación apoB/apoA-1, la Lp(a), el número de partículas y la cantidad de colesterol LDL pequeño y denso, además de la acción de otros factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial por ejemplo) y de otros marcadores no lipídicos (como la proteína C reactiva). Esa es la razón por la que, una vez reducido el colesterol de baja densidad, si el paciente presenta un nivel de triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL, la guía estadounidense recomienda como segundo objetivo del tratamiento concentrar la atención en reducir el colesterol no HDL. La guía ha tenido relativo éxito en dirigir la atención médica hacia la reducción del colesterol LDL, llevando a las personas a mantener un nivel más bajo de este colesterol, explicando por lo menos en parte la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria que se ha logrado en los Estados Unidos. En la recomendación de bajar el colesterol no HDL la guía ha fracasado en gran medida, a pesar del aumento de la prevalencia de la obesidad y del síndrome metabólico en muchos países, fenómeno que se asocia no solo con un incremento de la hipercolesterolemia pura (del colesterol LDL) sino de la dislipidemia mixta (con aumentos tanto del colesterol LDL como del no HDL). En otros estudios clínicos se ha visto que en los pacientes que reciben tratamiento con estatinas para reducir el colesterol LDL, la mayoría de ellos con síndromes diabéticos y metabólicos, los niveles elevados de partículas de colesterol LDL, de apoB y de colesterol no

HDL son mejores predictores del riesgo cardiovascular que los solos niveles de colesterol LDL.¹¹

La reducción en solitario del colesterol LDL por la intervención médica, sin afectar al colesterol no HDL, las apolipoproteínas B y la cantidad de partículas de colesterol LDL (P-Col. LDL) hace perder su capacidad benéfica sobre el riesgo de enfermedad coronaria, lo cual ha llevado a que asociaciones científicas como la *American Diabetes Association* y el *American College of Cardiology* hayan comenzado a darle una mayor importancia a la reducción del colesterol no HDL y de la cantidad de partículas de apo-B como objetivos del tratamiento, especialmente entre los diabéticos y en las personas con agrupamiento de factores de riesgo (síndrome metabólico).

El WHI fue un estudio clínico aleatorizado que demostró de manera inesperada y contraria a lo que nos habían enseñado los estudios previos de observación que la terapia de reemplazo hormonal aumentaba los problemas coronarios tempranos. Para apoyar la hipótesis de que el riesgo cardiovascular de una persona no depende solamente de la cantidad de colesterol LDL presente en su sangre, Hsia lanzó recientemente la hipótesis de que la ausencia de beneficios cardiovasculares de la terapia estrogénica en el WHI se debió a que redujo el colesterol LDL pero careció de efectividad para mermar la concentración de sus partículas.¹² Mediante un estudio de casos y controles efectuado en 16.608 mujeres posmenopáusicas con útero intacto que recibieron de manera aleatoria 0,625 mg de estrógenos conjugados junto con 2,5 mg de medroxiprogesterona o un placebo, además de 10.739 mujeres previamente hysterectomizadas que recibieron 0,625 mg de estrógenos conjugados o placebo, en las 354 pacientes que hicieron problemas coronarios tempranos se midieron al principio y al cabo de un año las diferentes subclases de lipoproteínas mediante espectroscopia de resonancia nuclear magnética y se compararon con un grupo control, demostrando que con la terapia de reemplazo disminuía el nivel de colesterol LDL, aumentaba el de colesterol HDL, pero al mismo tiempo se incrementaban el número y la concentración de partículas de colesterol LDL. La terapia estrogénica conjugada oral no sería capaz de reducir el riesgo cardiovascular en la mujer menopaúsica no solo por su falta de efectividad para reducir el número de partículas de colesterol LDL sino por sus efectos trombogénicos e inflamatorios. No se conoce el mecanismo por medio del cual la terapia oral estrogénica deja

constante el número de partículas de colesterol LDL pero se especula que puede ser por un incremento en la secreción hepática de colesterol VLDL que pasa a un tipo de colesterol LDL más aterogénico por estar contenido en partículas más pequeñas y densas, al mismo tiempo que induce una mayor captación del colesterol LDL de tamaño normal por parte de los receptores hepáticos.¹⁵

Para la práctica médica la enseñanza parece ser clara: reducir el colesterol LDL es lo más importante, pero cuando se alcanza esta meta el colesterol no HDL, las apoB y el número de partículas de colesterol LDL en los pacientes que tienen triglicéridos por encima de 200 mg/dL también pasan a ser un objetivo clave en la reducción del riesgo cardiovascular residual. Por los costos de las pruebas de laboratorio que se tendrían que emplear para medir las apoB y la concentración de partículas de colesterol LDL, es práctico recomendar por ahora que en Colombia se utilice como un sustituto de esos predictores del riesgo cardiovascular residual, el colesterol no HDL, medido así:

Col. no HDL = Colesterol total – Colesterol HDL

Las metas de Col. no HDL que se deben alcanzar con el tratamiento son aproximadamente 30 mg más que los valores-metas que se deben alcanzar en el Col. LDL de acuerdo con la categoría de riesgo del individuo:

1. Riesgo absoluto mayor del 20%: meta de Col. LDL menor de 100 mg/dL, meta de Col. no HDL menor de 130 mg/dL.
2. Riesgo entre 10 y 20%: meta de Col. LDL menor de 130 mg/dL, meta de Col. no HDL menor de 160 mg/dL.
3. Riesgo menor del 10%: meta de Col. LDL menor de 160 mg/dL, meta de Col. no HDL menor de 190 mg/dL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernán MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels K, Willett W, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: An application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology* 2008; 19: 766-779.
2. Ioannidis JP, Haidich A-B, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA* 2001; 286:821-830.

3. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-1886.
4. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
5. Freemantle N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic? *BMJ* 2001; 322: 989-991.
6. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogens plus progestins and the Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
7. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133: 933-941.
8. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15: 35-44.
9. Stampfer M. ITT for observational data. Worst of both worlds? *Epidemiology* 2008; 19: 783-784.
10. Harman SM, Brinton EA, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climateric* 2005; 8: 3-12.
11. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, Deedwania P, Olsson AG, Boekholdt SM, Demicco DA, Szarek M, LaRosa JC, Pedersen TR, Grundy SM; TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008; 117: 3002-3009.
12. Hsia J, Ottvos JD, Rossouw JE, Wu L, Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Robinson JG, Lund B, Kuller L., for the Women's Health Initiative Research Group. Lipoprotein particle concentrations may explain the absence of coronary protection in the Women's Health Initiative Hormone Trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1666-1671.
13. Davidson M. Editorial: Is LDL-C passed its prime? The emerging role of non-HDL, LDL-P and ApoB in CHD risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1582-1583.