

Fundación FEMEBA
Cátedra de Farmacología UNLP
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Indice

- **Tratamiento de Reemplazo Hormonal en la Menopausia**
- **Arteriopatía Periférica**

Tratamiento de Reemplazo Hormonal en la Menopausia

En julio de 2002, fueron publicados los resultados del seguimiento del ensayo Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)³, el HERS II^{4,5} y del Women's Health Initiative WHI¹. Estos dos ensayos refuerzan las pruebas en contra de usar terapia hormonal combinada para prevenir la enfermedad cardiovascular.

En el WHI que incluyó 16.608 fue detenido prematuramente (seguimiento medio 5,2 años) porque el comité independiente de control de datos detectó un exceso de cáncer de mama en el grupo estrógeno/progestágeno.¹

El ensayo HERS II (etapa siguiente del HERS) 2.321 mujeres fueron seguidas en con un diseño abierto, alcanzando un promedio total de 6,8 años.^{4,5} En ambos ensayos, las mujeres del grupo con tratamiento activo recibieron una tableta diaria (0,625 mg de estrógenos conjugados equinos [ECE] y 2,5 mg de acetato de medroxyprogesterone [AMP]) y las del grupo control una tableta idéntica de placebo.

Ambos ensayos: 1) Asignaron aleatoriamente gran número de sujetos, logrando al inicio una distribución igual de todos los factores de confusión conocidos en ambos grupos^{3, 6} incluyeron una población

de mujeres representativa, utilizaron un diseño doble, los comités de seguimiento de los datos y de seguridad fueron independientes, y el comité para analizar, interpretar y publicar los datos fue independiente.

Los resultados clasificados como eventos adversos graves (EAGs) ocurren más frecuentemente en mujeres que toman terapia hormonal combinada que en las que reciben placebo. En los resultados combinados de los ensayos, la terapia de reemplazo hormonal aumentó significativamente los accidentes cerebrovasculares (ACV), los acontecimientos de tromboembolismo venoso y el cáncer de mama, disminuyendo significativamente el cáncer colorectal.

Las fracturas totales se redujeron significativamente con la terapia de reemplazo hormonal en el ensayo WHI (RR 0,79 [0,71-0,87]) pero no en el HERS II (RR 1,04 [0,88-1,23]).

En el ensayo WHI, el aumento en el cáncer de mama se debió principalmente a una incidencia aumentada en un subgrupo de mujeres (26% del total) que tomaba o había tomado previamente al estudio terapia de reemplazo hormonal (RR 2,21

[1,35-3,62]). La incidencia del cáncer de mama no fue diferente en el 74% de mujeres sin antecedentes de uso de la hormona (RR 1,07 [0,82-1,40]. Esta observación es consistente con la hipótesis de que se necesita una exposición prolongada para causar cánceres.

Implicaciones para la terapéutica combinada de estrógenos y progestágenos

La terapia de reemplazo hormonal a largo plazo produce, en mujeres menopáusicas sanas o que tienen enfermedad coronaria, más perjuicio que beneficio. No es una estrategia preventiva defendible.

Las mujeres a quienes se haya prescrito tratamiento hormonal combinado deberían ser advertidas del aumento del riesgo de padecer tromboembolismo venoso, ACV y cáncer de mama (ver Tabla) y recordárselo periódicamente si se contempla el tratamiento a largo plazo.

Hasta que otras terapias hormonales (incluyendo estrógenos solos o raloxifeno) hayan demostrado proporcionar más beneficios que daños en ensayos clínicos randomizados a largo plazo, no pueden ser recomendados como tratamiento preventivo

sin ignorar las enseñanzas que aportan estos dos importantes ensayos clínicos.⁸

Referencias Menopausal Combined Hormone Therapy Update. Therapeutics Letter, issue 46, Oct/Dec 2002.
<http://www.ti.ubc.ca/pages/letter46.htm>

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA 2002;288:321-333.
2. Therapeutics Initiative. *Levels of evidence for clinical decisions: Menopausal hormone therapy revisited.* Therapeutics Letter 30 (June/July 1999).
3. Hulley S, Grady D, Bush T et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.* JAMA 1998;280:605-613.
4. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. *Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II).* JAMA. 2002;288:49-57.
5. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al. *Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II).* JAMA. 2002;288:58-66.
6. The Women's Health Initiative Study Group. *Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study.* Control Clin Trials 1998;19:61-109.
7. IMS Health graph. *Drop in prescriptions and stock.* The New York Times on the web. November 10, 2002.
 1. Sackett DL. *The arrogance of preventive medicine.* CMAJ. 2002;167:363-364.

Arteriopatía Periférica

Suele deberse al estrechamiento aterosclerótico de la región inferior de la aorta abdominal y de las arterias ilíaca, femoral y poplítea. El desarrollo de circulación colateral permite que la isquemia tisular no se manifieste hasta que la obstrucción supere el 70% de la luz del vaso, apareciendo entonces el síntoma cardinal de esta patología que es la claudicación intermitente (dolor muscular durante la deambulación que cede con el reposo).

Diagnóstico

El síntoma cardinal es el dolor. El dolor de la isquemia crónica aparece de forma progresiva con la deambulación, es intenso, obliga a detener la marcha y desaparece con el reposo (*claudicación intermitente*). La distancia de la marcha a la que aparece suele ser constante, y se acorta ante una pendiente o al subir escaleras. La arteriopatía crónica se clasifica en cuatro estadios que indican la severidad de la obstrucción arterial:

Estadios Clínicos de Fontaine

Estadio	Síntomas
I	Asintomático
II	Claudicación intermitente
II-a	Claudicación intermitente > de 100 metros
II-b	Claudicación intermitente < de 100 metros
III	Dolor en reposo
IV	Lesiones tróficas, necrosis o gangrena

Los exámenes complementarios permiten establecer el diagnóstico definitivo, al igual que la localización de la lesión.

La ultrasonografía doppler es el método no invasivo de elección por su facilidad de uso, bajo costo y la accesibilidad de aparatos portátiles que permiten su empleo en la consulta de atención primaria. El *índice tobillo/brazo* es el más utilizado. Tras localizar la presión sistólica del brazo con la sonda doppler, se coloca el manguito en la zona supramaleolar y con la sonda doppler se localiza el pulso tibial posterior. Se insufla el manguito por encima de la presión sistólica del paciente, se vacía lentamente y la presión cuando reaparece el flujo corresponde a la presión de la arteria tibial posterior. En condiciones normales el índice tobillo/brazo es igual a 1; valores entre 0,5-0,8 corresponden a claudicación; menores de 0,4 indican obstrucción grave y menores a 0,3 se relacionan con la presencia de gangrena isquémica. En el caso de la arteriopatía diabética por calcificación de la pared arterial se pueden obtener índices por encima de 1,5.

El eco-doppler permite conocer la morfología del vaso, su diámetro, las características de la pared, así como conocer la presencia y dirección de turbulencias del flujo sanguíneo que pasa a través de dicho vaso.

La arteriografía constituye el patrón oro en el diagnóstico final de la enfermedad arterial periférica.

Tratamiento de la arteriopatía periférica

Objetivos del tratamiento:

aumentar la capacidad para realizar ejercicio sin dolor, evitar las complicaciones locales (úlceras arteriales, atrofia cutánea y gangrena) y prevención secundaria de la enfermedad coronaria y cerebrovascular.

Medidas generales

- 1) Dejar de fumar,
- 2) Bajar de peso,
- 3) Ejercicio regular. Realizar caminatas hasta el punto del dolor,
- 4) Cuidado de los pies,
- 5) Control de la hiperlipidemia
- 6) Control de la hipertensión arterial

Medidas farmacológicas

1. Antiagregantes plaquetarios.

a) **Aspirina** de por vida, en dosis de 75-300 mgr/día, si no hay contraindicaciones, como prevención de la aparición de eventos cardiovasculares

b) El **clopidogrel** a dosis de 75 mgr/día es una alternativa eficaz, en pacientes que presentan contraindicaciones a la aspirina o intolerancia a la misma, para prevenir complicaciones de enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente.

2. Medicamentos contra la claudicación

Las ventajas obtenidas con estos medicamentos no parecen ser superiores a las del ejercicio supervisado, que ofrece otros beneficios en materia de prevención. La cobertura de estos medicamentos quedará a consideración de la auditoría, previa documentación de la clasificación clínica de severidad según escala de Fontaine y la presentación de exámenes complementarios que documenten la arteriopatía, tales como Eco-doppler o Arteriografía

a) **Pentoxifilina**. **NO** debe ser usada de rutina en pacientes con claudicación intermitente. La pentoxifilina aporta un

pequeño beneficio en las distancias máximas recorridas, pero los datos son insuficientes para recomendar su empleo en todos los pacientes con claudicación intermitente

b) Cilostazol.

Indicado a dosis de 100 mgr/12 horas para pacientes con claudicación intermitente que los incapacita, sobre todo cuando la modificación del estilo de vida sola no es efectiva y la revascularización no puede realizarse o el paciente se niega. El cilostazol **NO** está recomendado de rutina en los pacientes con claudicación intermitente por su alto costo y modesto beneficio clínico.

c) Naftidrofurilo. Mejora la distancia caminada libre de dolor en pacientes en estadio II de Fontaine, pero carece de efecto sobre la evolución de la enfermedad. **NO** está recomendado de rutina en los pacientes con claudicación intermitente.

Tratamiento Quirúrgico. El tratamiento quirúrgico está indicado en los estadios III y IV de Fontaine.

Bibliografía

1. Managing peripheral arterial disease in primary care. *Drugs and Therapeutics Bulletin* 2002. 40 (1):5-8
2. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. En: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. En: National Guideline Clearinghouse. (NGC) [En línea]. Rockville (MD): [fecha de acceso 22-11-2002]. Disponible en: <http://www.guideline.gov>
3. Scottish Intecollegiate Guidelines Network. Antithrombotic Therapy. A National Clinical Guideline. 1999
4. De Backer TL, Vander Stichele RH, Warie HH, Bogaert MG. Oral vasoactive medication in intermittent claudication: utile or futile? *Eur J Clin Pharmacol* 2000 Jun;56(3):199-206
5. Hood S C, Moher D, Barber G G. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, 1996;155(8):1053-1059.
6. De Backer TLM, Vander Stichele RH, Bogaert MG. Buflomedil for intermittent claudication (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4 2002. Oxford: Update Software

Folia Doc

Editor Responsable: Dr. Jorge R. Ochoa (Fundación FEMEBA)

Redacción: Cátedra de Farmacología: Prof. Perla Mordujovich; Fundación FEMEBA: Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo - Dr. Martín Cañás