

Enfermedad cardiovascular y terapia hormonal posmenopáusica

Recibido para publicación julio 9 de 2009. Revisado y aceptado agosto 12 de 2009

LEON SPEROFF*

Objetivos instruccionales

1. Revisar el impacto clínico de los ensayos clínicos randomizados recientes.
2. Entender las limitaciones de los resultados de los ensayos clínicos.

El Women's Health Initiative (WHI) fue organizado por el National Institute of Health (NIH) en 1992 para estudiar la salud de la mujer posmenopáusica y se programó para completarse en el 2007.¹ De 1993 a 1998, el WHI reclutó 161.809 mujeres entre 50 y 79 años con 40 centros clínicos. Los mayores componentes del WHI son: 1) Dos estudios randomizados de terapia hormonal posmenopáusica programados para concluir en el 2005. 2) Un estudio de modificación dietaria que randomiza 48.000 mujeres a una dieta sostenida baja en grasa y una dieta autodeterminada. 3) Un estudio de suplementación de calcio más vitamina D y 4) Un estudio observacional. Uno de los estudios randomizados de terapia posmenopáusica, el brazo combinado de estrógenos-progestinas (diariamente 0.625 mg de EEC y 2.5 mg de > AMP), randomizó 16.608 mujeres a terapia o placebo. El otro estudio hormonal, el brazo de estrógenos solos (diariamente 0.625 mg de EEC), randomizó 10.739 mujeres histerectomizadas a tratamiento o placebo.

En mayo 31 del 2002, el Comité de Datos y Monitoría de Seguridad (DSMB, en inglés)¹ suspende el brazo de estrógenos-progestinas;² continúa el brazo de estrógenos solos en mujeres histerectomizadas. El brazo de estrógenos-progestinas fue suspendido después de cinco años de seguimiento por un aumento estadísti-

camente significativo de cáncer invasivo de mama y un aumento de eventos cardiovasculares.² Los parámetros estadísticos para beneficio o daño se establecieron en 1997 al principio del estudio. Cuando el aumento en el cáncer de mama excedió los límites preestablecidos, la DBSM se obligó a recomendar la suspensión de este brazo del estudio.

En marzo 2 del 2004, el instituto de Herat, Lung y Blood del INH de EUA canceló el brazo de estrógenos solos (0.625 mg de EEC) del Women's Health Initiative, WHI. Este brazo del WHI incluyó 10.739 mujeres posmenopáusicas histerectomizadas quienes habían completado 6.8 años de seguimiento. El DSMB del WHI hizo su última revisión periódica del estudio en diciembre del 2003. La DSMB no fue unánime en su decisión; algunos querían que se suspendiera el estudio y otros querían que el estudio continuara después de mandar una carta a los participantes, describiéndoles los hallazgos. Aunque ninguno de los hallazgos había cruzado los parámetros predeterminados, la NIH tomó la decisión de suspender el estudio en febrero de 2004. La decisión se basó en los siguientes resultados:³

- Un aumento del riesgo de ACV similar al reportado en el cancelado estudio de estrógenos-progestinas del WHI.
- Ni aumento ni disminución de la enfermedad cardíaca coronaria.
- Una tendencia hacia el aumento de riesgo de probable demencia y/o leve trastorno cognitivo.
- Una reducción en las fracturas de cadera.
- No aumento del cáncer de mama.

* Professor of Obstetrics and Gynecology Oregon Health & Science University Portland, Oregon.

Con la excepción del cáncer de mama, los resultados en el brazo de estrógenos fueron esencialmente idénticos al brazo de estrógenos-progestinas del estudio. Indudablemente, los resultados con cáncer de mama en el brazo de estrógenos solos actualmente indicaron una disminución del riesgo que fue escasamente no significativo estadísticamente. Pero hay que tener en cuenta, que el aumento del cáncer de mama en el brazo de estrógenos-progestinas fue también pequeño, que el poder estadístico del brazo de estrógenos solos no es grande (5.869 participantes menos), y la población de los dos brazos no es comparable. Indudablemente, las poblaciones de los dos brazos clínicos randomizados del WHI no son idénticas.⁴ Considerando los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, las mujeres en el brazo de estrógenos solos fueron más obesas, menos activas, y con mayor preexistencia de enfermedad cardiovascular. El brazo de estrógenos solos también difirió con relación a los factores de riesgo para cáncer de mama: más embarazos tempranos y ooforectomía bilateral y más duración de terapia hormonal previa. Por lo tanto, fueron dos estudios diferentes con dos pobla-

ciones y tratamientos diferentes, haciendo comparaciones directas inapropiadas.

Los resultados publicados del WHI están de acuerdo con los datos de cohorte y casos controles de más de 20 años, con excepción de los resultados cardiovasculares. La pregunta clínica crítica es la siguiente: es real el pequeño aumento de los eventos cardiovasculares reportados en el WHI o ¿hay otras explicaciones para los resultados reportados? Esta es una pregunta muy importante porque el aumento reportado no fue muy grande, y un pequeño cambio en el número de casos puede cambiar las conclusiones.

Los resultados actualizados en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el suspendido brazo de estrógenos-progestinas del WHI reflejaron la adjudicación central del diagnóstico cardíaco en contraste con el reporte inicial que descansa en el diagnóstico local.⁵ El reporte final cubrió un promedio de 5.6 años de seguimiento, comparado con 5.2 años en el reporte inicial. Basados en estos datos, podría haber un aumento de seis casos de ECC por 10.000 mujeres por año en el grupo de tratamiento.

WHI- Resultados generales de enfermedad cardíaca coronaria

	Estrógenos progestinas (8.506) Casos	Placebo (8.102) Casos	RR	IC
ECC	188	147	1.24	(1-1.54)
IM no fatal	151	114	1.28	(1-1.63)
Muertes ECC	39	34	1.10	(0.70-1.75)

WHI- Resultado de acuerdo a los años de seguimiento

Año	Estrógenos-progestinas	Placebo	RR	(IC)
1	42	23	1.81	(1.09-3.01)
2	38	28	1.34	(0.82-2.18)
3	19	15	1.27	(0.64-2.50)
4	32	25	1.25	(0.74-1.12)
5	29	19	1.45	(0.81-2.59)
6 o más	28	37	0.70	(0.42-1.14)

La adjudicación central está en desacuerdo con el 10% del diagnóstico de infarto del miocardio y 3% de muertes debidas a ECC. Este pequeño grado de desacuerdo cambió la fortaleza de las conclusiones, comparando con el reporte inicial² con el reporte actualizado. Indudablemente, los resultados generales por definición no alcanzaron significancia estadística en el reporte de seguimiento, y solo los resultados del primer año fueron estadísticamente significantes en el análisis de años por año, una conclusión basada en una diferencia de solo 19 casos. En todos los reportes del WHI, el análisis de intento de tratar se ajustó a múltiples resultados, el ajuste de Bonferroni.

Todos los resultados ajustados no fueron estadísticamente significantes. Es difícil entender el significado clínico de esta manipulación, pero lo que más se cree es que esto indica una conclusión matemática levemente más baja que la presentada en los datos no ajustados. Esto,

claro está, podría debilitar el poder de los resultados reportados.

Hay que considerar también la posibilidad de sesgos de diagnóstico. 40.5% del grupo de estrógenos-progestinas en el WHI (cerca de 5.000 de los 8.500 en el grupo tratado), en contraste con 6.8% en el grupo placebo, fueron no ciegos por sangrado vaginal. ¿Qué impactó a los clínicos en el manejo y diagnóstico final cuando dijo que el paciente que con el estudio WHI experimentó un sangrado vaginal? Este problema afecta los datos no solo con relación a la enfermedad cardiovascular sino también para cáncer de mama. El no ciego no fue un problema en el brazo de estrógenos solos del WHI y no se reportó un aumento de la ECC. ¿Sería porque no hubo sesgos de diagnóstico en el brazo de estrógenos solos?

Las características de las participantes se conocen ahora muy bien:

	Brazo de estrógenos-progestinas	Brazo de estrógenos solos
Promedio de edad	63.3 años	63.6 años
Tasa de abandono	42%	53.8%
Tasa de Ingreso (comienzan uso de hormonas)	6.2%	5.7%

1. Las mujeres en el brazo de estrógenos-progestinas fueron en promedio 14 años posmenopáusicas, y parece que esta característica estuvo presente en el brazo de solo estrógenos porque la dispersión de edad fue similar.³ Las mujeres con síntomas menopáusicos significantes fueron excluidas del estudio para evitar una excesiva tasa de abandono en el grupo placebo. Las mujeres que habían estado en terapia hormonal (cerca de 25% de las participantes en el brazo de estrógenos-progestinas y 35% en el brazo de solo estrógenos) y luego fueron a un período de “lavado” de tres meses y experimentaron síntomas menopáusicos fueron animadas a que no participaran (cerca del 12.5% de las participantes en el grupo de estrógenos-progestinas reportaron síntomas

vasomotores al entrar, pero un tanto tenían que ser asignadas al grupo placebo, sus síntomas parece que no tenían un mayor efecto). Esta exclusión significa que solamente una pequeño número de mujeres en el WHI estaban cerca de su edad de menopausia (cerca del 16.5% de las participantes en el brazo estrógenos-progestinas fueron de menos de cinco años de menopausia). Por ejemplo, hubo solo un total de 574 mujeres quienes estaban en la edad de 50 a 54 años en el grupo de estrógenos-progestinas.⁶

En el tiempo de los estudios, las participantes descontinúan su medicación a una tasa consistentemente creciente, de tal manera que al término cerca de la mitad no eran adherentes al tratamiento. Los investigadores del WHI argu-

yen que la alta tasa de abandono podría llevar a una sobrestimación de los efectos adversos; sin embargo, esto no podría ser el caso si la duración más prolongada del tratamiento ejerce un efecto benéfico. Por ejemplo, un estudio caso control en UK reencontró una reducción significativa en el riesgo de infarto del miocardio solo con el uso de terapia hormonal por más de 5 años.⁷ Indudablemente, una tendencia por una emergente protección contra la enfermedad cardíaca coronaria se observó en ambos brazos del WHI con un aumento de la duración del tratamiento. Análisis de submuestras en el WHI revelaron que el grupo tratado tenía una reducción mayor en el colesterol total, el LDL-C, glucosa y niveles de insulina y un mayor aumento del HDL-C y triglicéridos. En un intento de ligar esos hallazgos con el test de tendencia reveló una favorable disminución del

riesgo relativo en el tiempo, el cual fue estadísticamente significativo. Sin embargo, este análisis fue alterado por la disminución de número en el tiempo, y la conclusión no fue tan fuerte.

Análisis de subgrupos en el brazo de estrógenos-progestinas (características demográficas y clínicas, marcadores inflamatorios y de coagulación, perfil lipídico) usaron un estudio nicho caso-control con 205 casos de infarto del miocardio y muerte cardíaca y 513 controles. No se encontraron patrones que distingan la diferencia entre los grupos tratados y placebo, excepto las mujeres con niveles elevados de LDL-C que tenían un mayor riesgo de eventos coronarios con el tratamiento (el test de interacción fue significativo, el actual riesgo de peligro no alcanzó significancia estadística).

WHI-ECC Resultados en subgrupos selectos en el brazo de estrógenos-progestinas

Edad	Estrógenos-progestinas Casos	Placebo Casos	RR	IC
50-59	37	27	1.27	0.75-2.20
60-69	75	68	1.05	0.70-1.80
70-79	76	52	1.44	0.90-2.00
Años de menopausia				
<10	31	34	0.89	0.50-1.50
10-19	63	51	1.22	0.80-1.80
20+	74	44	1.71	1.20-2.50
Fogajes (en menores de 60 años)				
Sí	17	17	0.95	0.50-1.80
No	15	9	1.98	0.90-4.30

En el análisis de subgrupos, solamente las mujeres que tuvieron 20 años o más de menopausia tenían aumento estadísticamente significativo de riesgo de ECC (1.71; IC 1.20-2.50). Excluyendo este grupo del resto de las participantes, la ECC ahora se ve como en una prevalencia idéntica

comparando los grupos de tratamiento y placebo. No es apropiado concluir, basados en el WHI, que la terapia hormonal aumenta el riesgo de eventos coronarios en todas las mujeres menopáusicas; esta conclusión puede ser solamente aplicada a un grupo específico de mujeres

mayores. Indudablemente, los datos del brazo de solo estrógenos sugirieron que las mujeres más jóvenes experimentaban un riesgo reducido de de ECC con el tratamiento de estrógenos.³

El WHI concluyó que la terapia hormonal no “es una intervención primaria viable”, basando esta conclusión en los resultados globales del WHI, incluyendo la ECC, ACV, trombosis venosa y cáncer de mama. Sin embargo, el WHI no estudió una población de mujeres posmenopáusicas jóvenes en orden de establecer que la terapia hormonal no ejerce un efecto preventivo primario en el riesgo de ECC. Esto no es para decir que en el caso de prevención primaria de ECC por la terapia hormonal no merece controversia. Sin embargo, al mismo tiempo, el tema no está definido, y tal vez nunca habrá un estudio grande de una población adecuada.

Permanece aun una consideración importante. El tratamiento con estatinas (y tal vez tratamiento con aspirina) baja el riesgo de ECC y disminuye la progresión de arteriosclerosis. La inducción de estabilización de la placa ateromatosa por las estatinas se alcanza relativamente rápido, dentro de tres meses.⁸ Y la terapia estrogénica, se ha documentado, no tiene efecto en la arteriosclerosis cuando el estudio de los sujetos han sido tratados con estatina.^{9,10} El estudio HERS (ver después) analizó el uso de estatinas y descubrió que el nuevo uso de estatinas era mayor en el grupo placebo.¹¹ No hubo ni un aumento ni disminución de eventos coronarios después del ajuste para nuevo uso de estatinas, indicando que el resultado general nulo con la terapia hormonaza no fue debido al nuevo uso de estatinas. Sin embargo, el uso de estatina atenuó el aumento de eventos asociados con el uso de terapia hormonal en el primer año y es posible que la pequeña diferencia reportada en el WHI (solo 19 casos de diferencia entre las usuarias de estrógenos-progestinas y el grupo placebo en el primer del WHI) refleja el uso de estatinas en el brazo placebo. Un análisis del uso de estatina en el WHI puede ser un problema porque en ambos el estudio HERS y el WHI, el uso de estatinas no fue randomizado, y no hubo estandarización de la droga estatina y la dosis. El estudio apro-

piado requeriría randomización y estandarización del tratamiento. El tratamiento con estatina reduce el riesgo de eventos coronarios en aproximadamente 30% (mayor en individuos de alto riesgo) en hombres y mujeres, ejerciendo una prevención primaria y secundaria.^{12,13} El aumento del uso de estatinas, especialmente en mujeres mayores que no son usuarias de hormonas, hace difícil tener un verdadero grupo placebo en estudios de enfermedad cardíaca coronaria.

¿Podrá comenzar la terapia hormonal en o cerca de la menopausia, y mantenida por una relativa y larga duración, proveer protección contra la enfermedad arterial coronaria (prevención primaria)?

El diseño del brazo suspendido del WHI no permite contestar esa pregunta. Como se vio previamente, las mujeres con síntomas menopáusicos significativos fueron excluidas del estudio para evitar una excesiva tasa de abandonos en el grupo placebo. El WHI trata este problema puntualizando que los radios de eventos cardiovasculares en los grupos tratados y placebo fueran los mismos cuando se estudian por décadas de edad, 50, 60 y 70. Sin embargo, esto no fue un análisis crítico. Hasta que los resultados sean analizados de acuerdo a los años de menopausia, los resultados parecen estar limitados a muy pequeños números de mujeres en sus años iniciales de menopausia. Además, la alta tasa de abandono en estos ensayos clínicos hereda el poder estadístico para la medición año por año del tratamiento con nuevas estatinas o aspirina.

Hay un pequeño estudio de prevención primaria de 199 mujeres posmenopáusicas sanas randomizadas a 1 mg de estradiol o placebo, y seguida por dos años midiendo por ultrasonido los cambios en el grosor de intima media de la arteria carótida.⁹ Las mujeres recibiendo estradiol tenían una pequeña disminución en el grosor de la intima media en contraste con un marcado aumento en el grupo placebo. Interesante, en esas participantes tomando medicación antilípídica, no hubo diferencia comparando el grupo tratamiento con placebo (ambos grupos tenían una pequeña disminución en el grosor), que las drogas antilípídicas y el tratamiento

con estrógenos tenían efectos benéficos similares sobre la arteriosclerosis y no fueron aditivos. Ha habido otros dos estudios con ultrasonido similares. Un estudio holandés de dos años no alcanzó diferencia con significancia estadística comparada con el grupo placebo, pero los resultados fueron alterados por una alta tasa de abandono y problemas de seguimiento.¹⁴ Un estudio alemán que no encontró efecto de la terapia hormonal reclutó mujeres quienes ya tenían aumento del gozo de la vida íntima, y la duración del estudio fue solo un año.¹⁵

El WHI y ACV. El WHI reportó un aumento global en el brazo estrógenos-progestinas y ACV isquémico (1.44; IC 1.09-1.90) pero no un aumento en ACV fatales.²⁻¹⁶ El aumento de ACVs no fatales en el brazo de solo estrógenos del WHI fue de magnitud similar (1.39; IC 1.05-1.84).³ Un estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo de prevención secundaria (el estudio WEST) de 1 mg diario de terapia con estradiol se realizó en mujeres posmenopáusicas después de un ACV isquémico reciente (90 días) o un ataque isquémico transitorio (25% de las mujeres).¹⁷ Después de un promedio de 2.8 años de seguimiento, (rango 16-50 meses), no hubo diferencia en el riesgo de ACV recurrente o muerte comparando el grupo de tratamiento con el grupo placebo (1.1; IC 0.8-1.4). No hubo diferencias significantes comparando los grupos de tratamiento y placebo en ninguno de los objetivos medidos, incluyendo muerte o ACV no fatal, muerte coronaria, infarto miocárdico no fatal, o ataque isquémico transitorio. El estudio WEST analizó retrospectivamente el tiempo en curso de eventos cerebrovasculares y encontró un aumento significativo de riesgo de ACV a los seis meses (2.3; IC 1.1-5.0) basado en 21 ACVs en el grupo de estradiol y 9 ACV en el grupo placebo. En un análisis post hoc, el estudio HERS no encontró diferencia en el riesgo de ACV comparando el grupo de tratamiento (con estrógenos y progestinas diarias) y el grupo placebo.¹⁸

La mayor limitación del estudio WEST fue la reducida adherencia con el tratamiento debido a los problemas asociados con el tratamiento de

estrógenos sin oposición. En un período de tres años, 116 mujeres en el grupo de estradiol suspendieron el tratamiento (34%) comparado con 79 en el grupo placebo (24%).

Sin embargo el significado clínico es definido: no debe darse tratamiento de estrógenos a los pacientes después de un evento vascular con la expectativa de que se puede prevenir eventos vasculares recurrentes con la iniciación de tratamiento estrogénico. Sin embargo, esta recomendación es dirigida específicamente a mujeres con enfermedad vascular existente.

Como el brazo de estrógenos-progestinas en el WHI, es razonable esperar que los resultados en ACV y demencia/estado cognitivo en el brazo de estrógenos solos, se refleje el efecto de esta dosis de estrógenos dada a un grupo de mujeres mayores, con muchos años de menopausia. El brazo de estrógenos solos tenía más mujeres obesas con enfermedad cardíaca preexistente; ¿fue el resultado de ACV observado en mujeres muy viejas con enfermedad ya existente? En el suspendido brazo de estrógenos-progestinas, el único aumento de demencia fue en el grupo de mujeres de 75 años o más cuando comenzaban el tratamiento, y la demencia fue de origen vascular y no de Alzheimer. Debido a que las edades en ambos grupos son comparables, parece que el resultado de demencia es el mismo, un efecto en mujeres muy viejas quienes tenían arteriosclerosis importante.

Los estudios clínicos randomizados de prevención secundaria

El estudio Heart and Estrogen-progestin Replacement (HERS) fue randomizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para determinar si el tratamiento diario con 0.625 mg de EEC y 2.5 mg de AMP podría reducir los eventos de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en mujeres con enfermedad coronaria preexistente.¹⁹⁻²¹ 2.763 mujeres (promedio 66.7 años de edad) se reclutaron en 20 centros clínicos de EUA y se randomizaron a tratamiento y placebo comenzando en febrero de 1993 y terminando en julio de 1998. En total, hubo 172 infartos del miocardio, IM y muertes coronarias en el grupo de hormonas y 176 en el grupo placebo; obviamente no hay diferencia.

HERS- Riesgo de eventos cardíacos

Año	Estrógenos-progestinas Casos	Placebo Casos	RR	IC
1	57	38	1.52	1.01-2.29
2	47	48	1.00	0.67-1.49
3	35	41	0.87	0.55-1.37
4	33	49	0.67	0.43-1.04
5			1.06	0.69-1.62
6			0.98	0.72-1.34

De las 2.763 mujeres posmenopáusicas en el estudio HERS, 2.321 (93%) estuvieron de acuerdo en seguir una evaluación adicional de seguimiento. El estudio original¹⁹ duró 4.1 años, el promedio de extensión de seguimiento llegó a 2.7 años, para un promedio total de 6.8 años. Al comienzo del período de seguimiento, el promedio de edad de las participantes fue de 71 años (67 al inicio y 74 al cierre). Los investigadores no pudieron detectar diferencias significativas en las tasas de eventos coronarios o eventos cardiovasculares secundarios al comparar el grupo de tratamiento con el grupo placebo. No hubo tendencia estadística para un efecto benéfico de la terapia hormonal con mayor duración del tratamiento. Debido a la ausencia de diferencia, el período de seguimiento, programado para cuatro años, fue terminado más temprano.

El reporte original del HERS indicó un aumento dos a tres veces mayor de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en el grupo de tratamiento. En el período de seguimiento, no hubo un mayor aumento estadísticamente significativo de la trombosis venosa profunda. No hubo reducción de embolismo pulmonar, pero el número de eventos fue muy pequeño para dar seguridad a las medidas. Las tasas de eventos de trombosis venosa fueron de 5.9 por 1.000 mujeres año de tratamiento y 2.8 en el grupo placebo. En total, hubo un aumento de 48% de riesgo de cirugía del tracto biliar en el grupo de tratamiento, seis más casos por 1.000 mujeres por año comparado con placebo.

El período adicional de seguimiento no fue ciego, pacientes y médicos podían escoger con-

tinuar o discontinuar, o iniciar terapia hormonal u otra terapia. El uso de hormonas en el grupo original tratado en el HERS disminuyó de 81% desde un año a 45% durante el sexto año (y 11% usaban otras preparaciones diferentes a la original de 0.625 mg de EEC y 2.5 mg de AMP). Durante el sexto año, 8% del grupo placebo estaba recibiendo terapia hormonal. Raloxifeno o tamoxifeno también se había iniciado, 3% en el grupo de hormona y 4% en el grupo placebo. Los investigadores reconocieron este problema coincidiendo en que su poder de detectar un beneficio en aumento fue erogado por los cambios de tratamiento; sin embargo, sus análisis indicaron una habilidad de detectar al menos 18% de reducción en el riesgo cardíaco.

De base, el uso de estatinas (y aspirina) tuvo esencialmente una prevalencia igual en el grupo tratado y los grupos placebo (cerca del 40% de los sujetos usaron estatinas y 80% usaron aspirina). Sin embargo, más mujeres en el grupo placebo comenzaron tratamiento con estatinas, tanto que al final del período de seguimiento, el 69% frente al 65% de diferencia comparando placebo con tratamiento fue estadísticamente significativa. Los autores estudiaron este factor potencial de confusión ajustando la diferencia en el uso de estatinas (como también otros factores de confusión) y concluyeron que los análisis ajustados fueron esencialmente idénticos a los análisis originales. Sin embargo, no se hizo mención al hecho de que el porcentaje del uso de estatinas es imprevistamente alto. ¿Cuándo algo del efecto benéfico de los estrógenos se pierde debido al impacto de la terapia de estatinas? Indudablemente en un estudio de preven-

ción primaria, la inhibición de arteriosclerosis con tratamiento estrogénico se observó solo en mujeres que no recibían estatinas.⁹ Los investigadores del HERS compararon los eventos de ECC en el grupo de hormonas con el grupo placebo en mujeres que no usaban estatinas o aspirina y no encontraron diferencia, pero la explicación posible e importante de la falta de efecto benéfico de los estrógenos en el HERS no se puede contestar por el análisis de los datos del HERS porque el tratamiento de estatina y aspirina no fueron randomizados, y el número de eventos en mujeres sin estatinas o aspirina fue muy bajo.

El análisis por intención de tratar compara todos los individuos en el grupo tratado con todos en el grupo placebo, sin importar la adherencia individual o la terminación del estudio. Los proponentes arguyen que este es el mejor método de análisis en los estudios clínicos porque refleja todo el impacto de la randomización. Los oponentes dicen que este método es intuitivamente errado; ¿cómo puede ser el beneficio del tratamiento a largo plazo si al medirse los sujetos que recién el tratamiento por un corto período de tiempo son incluidos? El estudio HERS II es un análisis “como tratado”, enfocándose en mujeres con 80% o más de adherencia y encontró riesgo de peligros (como riesgo relativo) similares a aquellos en el análisis de intento de tratar. Sin embargo, el riesgo de peligro en el análisis como tratado para eventos de ECC primaria en el HERS II fue más bajo, aunque no estadísticamente significativo (RR 0.81; IC 0.52-1.32). Los eventos fueron menos en el análisis como tratado porque solo el 37% de los eventos calificaban. El ajuste para el uso de estatinas fue realizado solo en el análisis de intento de tratar (solo un efecto trivial en los hallazgos); los resultados del estudio clínico reflejan los canales de intento de tratar (comprometido por una dificultad en detectar los efectos a largo plazo) y el análisis como tratado (comprometido por los pocos eventos debido a la adherencia y los problemas de abandono).

Cada esfuerzo por encontrar una característica definida que pudiera identificar los pacientes susceptibles para la posibilidad de riesgo aumentado de eventos cardíacos en el primer año de tratamiento hormonal en el estudio HERS

falló en identificar el grupo de mujeres de alto riesgo.²² Un nuevo enfoque es identificar las variaciones genéticas en el receptor de estrógenos que pueda predecir la respuesta benéfica o adversa a la terapia hormonal.²³⁻²⁴ Por lo tanto una pregunta sin respuesta permanece: si el aumento reportado en eventos cardiovasculares temprano después de la iniciación de la terapia hormonal refleja un riesgo verdadero de la terapia hormonal o el efecto de eventos reducidos en el grupo placebo debido al nuevo inicio de tratamiento con estatinas (y aspirina), o un efecto limitado a mujeres con significativa enfermedad arterial coronaria preexistente.

Otros estudios de prevención secundaria

Los resultados de un estudio multicéntrico (the Estrogens Replacement and Arteriosclerosis Trial, ERA) examinaron los efectos de la terapia hormonal posmenopáusica en la progresión de la arteriosclerosis coronaria medida por angiografía.²⁵ Un total de 309 mujeres se randomizaron a recibir estrógenos sin oposición 0.625 mg de EEC por día, una combinación diaria de 0.625 mg de EEC y 2.5 mg de AMP o placebo. En un período de 3.5 años de tratamiento, la angiografía no detectó ninguna diferencia en la progresión de la enfermedad en ninguno de los grupos. Las mujeres en este estudio tenían documentada enfermedad cardíaca al entrar al estudio y un grupo de ellas fue relativamente viejo (promedio 65.8 años). La mitad había tenido un infarto de miocardio previo. No hubo un aumento en los eventos cardíacos en ninguno de los tres grupos de tratamiento.

El estudio ERA se unió al estudio HERS en no demostrar efecto preventivo secundario de la terapia hormonal posmenopáusica en mujeres viejas con enfermedad cardíaca coronaria significativa. Comparando los dos estudios, sin embargo, hay una observación importante. El estudio ERA tenía solo un grupo de estrógenos solos y la ausencia de diferencia entre el brazo de solo estrógenos y el de estrógenos-progestinas arguye contra el efecto negativo debido a la administración diaria de acetato de medroxiprogesterona.

Al menos otros tres estudios de prevención secundaria en mujeres con ECC fallan en demos-

trar un impacto benéfico de la terapia hormonal.²⁶⁻²⁸ Esos diferentes estudios prueban los estrógenos conjugados orales, el valerato de estradiol oral, y el estradiol transdérmico combinado con AMP o noretindrona. Los resultados de los estudios de prevención secundaria en mujeres viejas con enfermedad cardíaca coronaria establecida son uniformemente consistentes en no hallar efectos benéficos de la terapia hormonal, y los datos indican que diferentes estrógenos y diferentes progestinas comparten similitudes.

Enfermedad cardiovascular. Conclusiones

El WHI concluyó (y muchos individuos y organizaciones lo hicieron también) que la terapia hormonal no es una intervención viable para prevención primaria de ECC. No podemos reñir con la conclusión de que la terapia hormonal posmenopáusica no reduce o retrasa la progresión de enfermedad cardíaca coronaria. Sin embargo, el WHI no estudió la población adecuada en el período de tiempo adecuado para establecer que la terapia hormonal no ejerce un efecto preventivo primario en el riesgo de ECC.

Los resultados de estudios de prevención secundaria dan bases razonablemente sólidas para no recomendar la terapia hormonal posmenopáusica para mujeres con arteriosclerosis existente en la anticipación de prevenir futuros eventos cardiovasculares. Los resultados también indican que no hay necesidad de evitar el uso de acetato de medroxiprogesterona, porque no hay diferencia observada en la comparación de mujeres tratadas con estrógenos solos o con estrógenos más progestinas.

El resultado cardiovascular en los últimos años coloca un tema de actualidad. El tema es: se

necesita un endotelio sano para responder a estrógenos. Evidencia experimental en el macaco indica que los efectos benéficos del tratamiento hormonal se disminuyen progresivamente con el aumento de osteoporosis.²⁹ En las mujeres posmenopáusicas, el efecto vasodilatador de los estrógenos se disipa con la edad.³⁰ En el tiempo, el endotelio se relaciona con endometriosis y es demasiado tarde para que los estrógenos ejerzan su efecto benéfico. Los informes de los estudios clínicos argumentan que el enfoque óptimo de la terapia hormonal posmenopáusica es comenzar el tratamiento cerca del inicio de la menopausia, evitando un período significativo de niveles estrogénicos bajos antes de comenzar la terapia. Y continúa habiendo buenas razones (una combinación de datos biológicos y acuerdo uniforme en estudios observacionales grandes) para creer que la terapia hormonal puede tener un efecto benéfico en la prevención primaria de la enfermedad cardíaca coronaria.

Trombosis venosa. Los resultados de múltiples estudios indican que la terapia hormonal posmenopáusica aumenta el riesgo de trombosis venosa alrededor de dos veces en el primer año de tratamiento, una conclusión apoyada por los resultados reportados del cancelado brazo de estrógenos-progestinas del WHI.³¹

En el brazo de estrógenos solos del WHI, se observó un pequeño aumento en la trombosis venosa profunda (1.47; IC 1.06-2.06), y un aumento en el embolismo pulmonar no fue estadísticamente significativo (1.37; IC 0.90-2.07)³². El riesgo mayor fue en el primer año de exposición, en mujeres mayores y en las mujeres con sobrepeso. Indudablemente, no hubo aumento estadísticamente significativo en las mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

WHI-Resultados tromboembólicos venosos

	Estrógenos-progestinas Casos	Placebo Casos	RR	IC
Trombosis venosa profunda	167	76	2.06	1.57-2.70
Embolismo pulmonar	79	31	2.13	1.39-3.25
TEV total	151	67	2.11	1.58-2.82

Este riesgo se reduce con el uso de estatinas y bajas dosis de aspirina.¹¹⁻³³ Aunque no se sabe si el uso de aspirina y estatinas puede proteger completamente contra el aumento de riesgo asociado con la terapia hormonal. **Se debe enfatizar que el riesgo parece que se aplica a las nuevas usuarias de hormonas; mujeres que han estado en terapia hormonal pueden estar seguras de que la evidencia indica que el aumento de riesgo de trombosis venosa se concentra en los dos años iniciales de tratamiento. El riesgo actual es muy bajo por la baja frecuencia de este evento. Si el riesgo relativo se incrementa dos veces, eso incrementaría la incidencia de tromboembolismo venoso en alrededor de dos casos por 10.000 mujeres por año de uso de hormonas. Además, la trombosis venosa se acompaña con un riesgo muy bajo de mortalidad, alrededor del 1%, y la mayoría de los casos fatales han sido por tromboembolismo asociado con trauma, cirugía o una enfermedad mayor.**

Los clínicos han argumentado que la administración transdérmica de estrógenos es más segura con relación al riesgo de tromboembolismo venoso, considerando el efecto del primer paso en el hígado como factor importante en el impacto protrombótico de los estrógenos orales. Por ejemplo, se ha reportado que la administración oral de estrógenos comparada con la administración transdérmica en transsexuales hombre-mujer se asocia con un mayor estado protrombótico y riesgo de trombosis venosa; sin embargo, este efecto puede ser al menos parcialmente atribuido a una mayor diferencia en la dosis de estrógenos.³⁴ Podría ser mejor tener evidencia sin influencia de la dosis, y para este propósito, podemos considerar la respuesta de la resistencia de la proteína C activada, reconocida como un marcador de riesgo de trombosis venosa. En un estudio randomizado, el tratamiento con estrógenos orales aumentó la resistencia a la proteína C activada, pero los estrógenos transdérmicos no fueron diferentes que el placebo.³⁵ Otro estudio randomizado encontró que ambas rutas de administración aumentó la resistencia de la proteína C reactiva; sin embargo, el aumento con estrógenos orales fue cuatro veces mayor comparado con estrógenos transdérmicos.³⁶ Un es-

tudio francés de casos-controles concluyó que había un aumento de cuatro veces de tromboembolismo venoso en usuarias de estrógenos orales pero no aumentó el riesgo con estrógenos transdérmicos.³⁷

La evidencia ahora apoya, por lo tanto, la idea de que la administración de estrógenos transdérmicos no tiene el mismo riesgo de tromboembolismo venoso que los que han sido reportados para estrógenos orales.

Ocasionalmente la terapia hormonal posmenopáusica debe ser considerada en una paciente que ha experimentado un episodio de trombosis venosa. Un estudio randomizado consideró el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en mujeres con episodios previos que han sido tratados con un régimen oral; fue cancelado después de un año cuando ocho mujeres en el grupo tratado desarrollaron trombosis venosa recurrente comparada con una en el grupo placebo.³⁸ Las ocho mujeres fueron estudiadas retrospectivamente, y seis de ellas tenían una susceptibilidad hereditaria de trombosis venosa. El número no fue grande, pero los resultados son un fuerte argumento para las recomendaciones detalladas en el capítulo de los anticonceptivos orales. No hubo argumento de que anomalías hereditarias en el esquema de coagulación aumenten el riesgo de tromboembolismo venoso. La evidencia es mixta para trombosis arterial, pero la mayoría de la evidencia falla en encontrar una asociación entre defectos específicos hereditarios (trombofilia) y trombosis arterial, aunque esto todavía no está definido.³⁹⁻⁴²

Si un paciente tiene una historia familiar fuerte (padres o hermanos) o un episodio previo de tromboembolismo idiopático, se debe tener una evaluación para buscar una anomalía en el sistema de coagulación antes de exponer a la paciente a terapia hormonal exógena. Se recomiendan mediciones, y resultados anormales requieren interconsulta con hematólogo para ver el pronóstico y el tratamiento profiláctico. La lista de laboratorio es larga, y, debido a que este es un campo dinámico y cambiante, el mejor consejo y la consulta con el hematólogo. Cuando se hace un diagnóstico de una condición congénita, se debe examinar los otros miembros de la familia.

Si un paciente tiene una predisposición genética para trombosis venosa o si es considerada ser de alto riesgo para tromboembolismo venoso, el clínico y el paciente pueden considerar una combinación de terapia hormonal (preferible transdérmica) y anticoagulación crónica, de acuerdo con un hematólogo, escogiendo entre las opciones de estatinas, bajas dosis de aspirina (75 a 162 mg) o bajas dosis de warfarina. El raloxifeno y el tamoxifeno comparten con los estrógenos un aumento de riesgo para tromboembolismo venoso.⁴³ El tamaño del riesgo es comparable con las tres drogas, cerca de dos veces más.

No hay estudios de tromboembolismo venoso después de procedimientos quirúrgicos en usuarias posmenopáusicas de hormonas. **Recomendamos tratamiento anticoagulante profiláctico en usuarias de hormonas en las que se anticipa inmovilidad con hospitalización, especialmente si otros factores de riesgo (el mayor, obesidad) están presentes. Algunos pacientes pueden elegir discontinuar el tratamiento hormonal cuatro semanas antes de una cirugía mayor (si se espera una inmovilidad extendida) pero esto es una decisión individual y empírica. La terapia hormonal se puede reasumir cuando el paciente está ambulatorio.**

La significancia clínica de la proteína C reactiva

El desarrollo de placas de ateromatosis involucra el sistema inmune (monocitos, citoquinas y moléculas de adhesión celular).⁴⁴ Por esta razón, los estudios indican que la proteína C reactiva es un marcador de riesgo cardiovascular en hombres y mujeres.⁴⁵⁻⁴⁷ Este riesgo es limitado, sin embargo, a enfermedad arterial; los niveles de PCR no están unidos a trombosis venosa o embolismo pulmonar.⁴⁵ La PCR predice un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares aun en individuos con niveles normales de lípidos.⁴⁷

La proteína C reactiva es una proteína sintetizada en el hígado y se le dio ese nombre porque reacciona con el C-polisacárido del estreptococo pneumoniae. Los niveles circulantes de proteína C Reactiva se aumentan en respuesta a varios estímulos inflamatorios, pero específicamente a infecciones bacterianas y condiciones

inflamatorias crónicas tales como lupus eritematoso sistémico. Nuevos ensayos más sensibles detectan pequeños aumentos asociados con inflamación en el sistema vascular.

El aumento de PCR en pacientes con angina predice pobre pronóstico, un aumento en el riesgo relativo de un evento coronario. Estudios prospectivos han documentado un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida quienes tienen niveles altos de PCR, una asociación que es mayor aun en fumadores.⁴⁸ En general, las mujeres tienen niveles mayores de PCR que los hombres. Se encuentran mayores niveles promedio en hombres y mujeres que han sufrido infartos del miocardio. El ACV y enfermedad vascular periférica se encuentran aumentadas en hombres con niveles altos de PCR. Pero esto no ha sido adecuadamente estudiado en mujeres. En un meta-análisis de 14 estudios prospectivos, individuos con niveles de PCR en el tercio superior comparados con individuos en el tercio inferior tenían un RR de 1.9 (IC 1.5-2.3) para ECC.⁴⁹ Así, los niveles que tienen valor predictivo en individuos sanos e individuos con enfermedad cardíaca. Además, el tratamiento con estatinas baja los niveles de PCR,⁵⁰ y la evidencia indica que las estatinas y la aspirina alcanzan mayores beneficios en individuos con niveles altos de PCR y aspirina.⁴⁵⁻⁵¹

En general, los estudios han indicado que el tratamiento con estrógenos (con o sin progestinas) aumentan la PCR y el raloxifeno, no lo hace. En un estudio doble ciego, randomizado, de terapia hormonal posmenopáusica y raloxifeno, ambos bajan los niveles de homocisteína, pero el tratamiento de estrógenos-progestinas aumenta los niveles de PCR mientras el raloxifeno no tiene efecto.⁵² Estos resultados fueron duplicados en un estudio holandés.⁵³ Un estudio cruzado seccionado encontró mayores niveles de PCR en mujeres posmenopáusicas sanas usando terapia hormonal.⁵⁴ Sin embargo, hay reportes que indican inconsistencia. En el estudio randomizado PEPI, la terapia hormonal aumenta los niveles de PCR; sin embargo, los niveles de E-selectin, otro marcador de inflamación, se redujeron.⁵⁵ La terapia hormonal (en un estudio randomizado) mejoró (redujo) los niveles de PCR en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2.⁵⁶

¿Los niveles elevados de PCR son específicos para objetivos cardiacos?, o si la PCR es un marcador más general, ¿está elevado en muchas condiciones, aun condiciones no relacionadas? Al menos un estudio encontró que niveles elevados de PCR no fueron específicos para ACV o mortalidad por enfermedad cardiovascular.⁵⁷ ¿Es la inflamación vascular un factor de respuesta primaria o secundaria? ¿Es la PCR un marcador para un proceso patofisiológico específico, tal como coagulación o trombosis? ¿Es PCR un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiaca coronaria? El aumento de riesgo relativo está en un rango de 1.5 a 2, reconociendo una asociación no muy fuerte y difícil de separar de factores de confusión.

No tiene sentido para mí que los estrógenos estimulen la repuesta inflamatoria vascular. Hace más sentido que un aumento de los niveles de PCR es debido al bien conocido efecto de los estrógenos de estimular la síntesis hepática de proteínas. Más importante es que no sabemos si la disminución de la PCR con estatinas y el aumento con estrógenos (si este es indudablemente el caso) son instrumentales en los resultados clínicos o reflejan otros efectos. Así, aumentando o disminuyendo los niveles de PCR no necesariamente aumenta o disminuye el riesgo de enfermedad clínica. La incertidumbre y preguntas acerca de los significados clínicos de los niveles de PCR hacen prematuro concluir que los cambios en niveles de PCR con la terapia hormonal tienen una consecuencia clínica directa. Como reconcilia Ud. un aumento inducido por los estrógenos en los niveles de PCR (y supuestamente un aumento en los riesgos cardiacos clínicos) con el reciente reporte del estudio prospectivo de la American Cancer Society que encontró un 34% de reducción de riesgo de mortalidad por ECC en usuarias de estrógenos (excepto las mujeres marcadamente obesas).⁵⁸ Desde mi punto de vista, en este punto, el efecto de varios tratamientos posmenopáusicos sobre los niveles de PCR no debería incluirse en la decisión que tienen que hacer médicos y pacientes.

Referencias

1. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical

trial and observational study. *Controlled Clin Trials* 1998; 19:61-109.

2. 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.
3. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291:1707-1712.
4. Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR. The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol* 2003; 13:S78-S86.
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New Engl J Med* 2003; 349:523-534.
6. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *New Engl J Med* 2003; 348:1839-1854.
7. Chilvers CE, Knibb RC, Armstrong SJ, Woods KL, Logan RF. Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of acute myocardial infarction—a case control study of women in the East Midlands, UK. *Eur Heart J* 2003; 24:2197-2205.
8. Son JW, Koh KK, Ahn JY, et al. Effects of statin on plaque stability and thrombogenicity in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003; 88:77-82.
9. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:939-953.
10. Espeland MA, Applegate W, Furberg CD, et al. Estrogen replacement therapy and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1011-19.
11. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105:2962-2967.

12. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340-2346.
13. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr., Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1-10.
14. de Kleijn MJ, Bots ML, Bak AA, et al. Hormone replacement therapy in perimenopausal women and 2-year change of carotid intima-media thickness. *Maturitas* 1999; 32:195-204.
15. Angerer P, Störk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis. A randomized, controlled trial. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:262-268.
16. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2673-2684.
17. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RL. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *New Engl J Med* 2001; 345:1243-1249.
18. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103:638-642.
19. 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; 280:605-18.
20. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II): 1. Cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288:49-57.
21. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II): 2. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288:58-66.
22. Furberg C, Vittinghoff E, Davidson M, et al. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: lessons learned. *Circulation* 2002; 105:917-922.
23. Herrington DM, Howard TD. ER-alpha variants and the cardiovascular effects of hormone replacement therapy. *Pharmacogenomics* 2003; 4:269-277.
24. Shearman AM, Cupples LA, Demissie S, et al. Association between estrogen receptor a gene variation and cardiovascular disease. *JAMA* 2003; 290:2263-2270.
25. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *New Engl J Med* 2000; 343:522-529.
26. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109:1056-1062.
27. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamins supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2432-2440.
28. The ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360:2001-2008.
29. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy: atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53:605-619.
30. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR, III, et al. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilatation in older women. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1955-1961.
31. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292:1573-1580.
32. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166:772-780.
33. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355:1295-1302.
34. Toorians AWFT, Thomassen MCLGD, Zweegman S, et al. Venous thrombosis and

changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5723-5729.

35. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1671-1676.
36. Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1116-1121.
37. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362:1242.
38. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy—results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84:961-967.
39. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1995; 332:912-17.
40. Cushman M, Rosendall FR, Psaty BM, et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 1998; 79:912-915.
41. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Lang JE. Estrogen replacement therapy, thrombophilia, and atherothrombosis. *Metabolism* 2002; 51:724-732.
42. Irani-Hakime N, Tamim H, Elias G, et al. Factor V R506Q mutation-Leiden: an independent risk factor for venous thrombosis but not coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11:111-116.
43. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281:2189-97.
44. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *New Eng J Med* 1999; 340: 115-126.
45. Ridker P, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1997; 336:973-979.
46. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. A prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98:731-733.
47. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New Eng J Med* 2000; 342:836-843.
48. Albert MA, Ridker PM. The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Reports* 1999; 1:99-104.
49. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br Med J* 2000; 321:199-204.
50. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100:230-235.
51. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction inpatients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98:839-844.
52. Walsh BW, Paul S, Wild RA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:214-218.
53. de Valk-de Roo GW, Stehouwer CDA, Meijer P, et al. Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women: A 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2993-3000.
54. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy

- and increased plasma concentrations of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100:713-716.
55. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* 1999; 100:717-722.
 56. Sattar N, Perera M, Small M, Lumsden MA. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes. *Lancet* 1999; 354:487-488.
 57. Gussekloo J, Schaap MCL, Frölich M, Blauw GJ, Westendorp RGJ. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1047-1051.
 58. Rodriguez C, Calle EE, Patel AV, Tatham LM, Jacobs EJ, Thun MJ. Effect of body mass on the association between estrogen replacement therapy and mortality among elderly US women. *Am J Epidemiol* 2001; 153:145-152.