

Riesgo cardiovascular y estradiol oral versus EEC orales

Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. JAMA Intern Med 2014;174(1):25-31.

Los EEC están asociados a un mayor riesgo de incidente de trombosis venosa

SMITH NL, BLONDON M, WIGGINS KL, ET AL.

Nivel de evidencia: II-2

Este estudio poblacional, de casos y controles, comparó la seguridad cardiovascular clínica relativa de los estrógenos equinos conjugados (EEC) y el estradiol en 350 mujeres posmenopáusicas entre 30 y 79 años de edad. Se realizó entre enero 1 del 2003 y diciembre 31 del 2009.

El objetivo primario fue incidente de trombosis venosa (68 casos) y el objetivo secundario fue incidente de infarto del miocardio (IM) (67 casos) y ACV isquémico (48 casos). Hubo 201 controles apareados.

Contrario al uso de estradiol, el uso de EEC fue asociado con un riesgo mayor de tromboembolismo venoso incidente (TEV) y posiblemente infarto del miocardio (IM), pero este resultado no alcanzó significatividad estadística.

Los investigadores anotaron la necesidad de la replicación de sus hallazgos y sugirieron que las diferentes drogas de estrógenos orales podrían estar asociadas con niveles variables de riesgo cardiovascular.

Comentario. La máxima actual con respecto a la terapia hormonal (TH) para las mujeres posmenopáusicas, que dice «usar la mínima dosis eficaz por el menor tiempo posible», deja de abordar cuestiones clave en relación con la TH y continúa generando una cantidad de sustancial confusión para el practicante.

La clarificación es necesaria con respecto a los tipos de TH, dosis, diferencias farmacológicas, la duración del tratamiento, y las variaciones en los riesgos y beneficios asociados con las opciones indicadas.

Los últimos datos publicados por Smith y sus colegas corroboran los estudios anteriores y

añaden importante información acerca de la conversación acerca de la TH.¹

Los resultados de su estudio sugieren que los EEC orales contribuyen al aumento de TEV en comparación con el estradiol oral. Esta no es la primera vez, sin embargo, que Smith y colegas han sugerido que los EEC pueden estar asociados con mayores riesgos.^{2, 3}

Un estrógeno no-humano, EEC, es el único estrógeno natural aprobado por la Food and Drug Administración (FDA). Se obtiene a partir de la orina de yeguas embarazadas. Los EEC son una mezcla de sulfato de estrona, sulfato de equilina, 17 alfa-dihidroequilin, 17 alfa-estradiol, y 17 betadihidroequilin, junto con otros compuestos estrogénicos, incluyendo un número que todavía espera ser descrito.^{4, 5}

No sería sorprendente ver diferentes riesgos clínicos entre una colección de compuestos estrogénicos opuesta a una sola molécula de estrógenos, aunque la justificación biológica de esto es poco conocida. Los resultados de otro estudio realizado por Smith sugirieron que el beneficio del estradiol sobre la CEE puede ser particularmente fuerte para el 5 a 10% de las mujeres posmenopáusicas que llevan una variante protrombótica.⁶

Desde hace una década, y desde que los resultados del estudio Women's Health Initiative (WHI) fueron publicados, han sido muchas las personas que promocionan los beneficios de la TH bioidéntica, con su supuesta fortaleza como combinación de compuestos estrogénicos que imitan lo que el cuerpo debería producir en condiciones ideales.

Los expertos en menopausia han mostrado preocupación con respecto al término «bioidén-

ticas» que ahora, por lo general, se refiere a hormonas elaboradas a la medida, las cuales no son aprobadas por la FDA y se producen en diferentes dosis, con falta de datos de seguridad.⁷ Además de una falta de evidencia científica, también ha sido señalado que están disponibles productos bio idénticos no compuestos, como estradiol por vía oral, aprobado por la FDA. El estudio actual, por lo tanto, proporciona algunos datos en cuanto a que los estradiolos bio idénticos aprobados por la FDA pueden resultar en un mejor perfil de seguridad que los EEC.

La edad media de la población en el actual estudio varió de 63.2 años a 67.6 años.

Aproximadamente un tercio de cada grupo estaba utilizando terapia estrogénica, usualmente acetato de medroxiprogesterona (96%). Este es ciertamente un aspecto importante del estudio y la población de pacientes. De aquellas mujeres que tomaban terapia de estrógenos al tiempo del estudio, la mayoría (más del 77.9%) habían comenzado terapia de estrógenos al menos tres años antes de la iniciación del estudio. La fortaleza del estudio radica en la reflexión de la heterogeneidad de la práctica clínica común.

Desafortunadamente el 23.5% de los casos de TEV han sido hospitalizados recientemente o eran pacientes hospitalizados, o eran pacientes quirúrgicos hospitalizados, mientras ninguno de los controles eran así.

Además la duración de exposición a TH o terapia progestágena no se menciona en este artículo.

Es difícil determinar si la disminución de incidencia de TEV del cambio de formulación en el 2005 fue debido a los cambios en la TH o fue la TH o fue secundario a otros cuidados de salud y mejoría en el estilo de vida en el tiempo que no ha sido abarcado por este estudio. Es necesaria una investigación posterior, particularmente en la forma de estudios controlados aleatorios sobre los dos tipos de estrógenos.

A pesar de los nuevos hallazgos, las recomendaciones actuales permanecen sin cambios: iniciar TH para los síntomas menopáusicos y mantener la dosis efectiva más baja por el perio-

do de tiempo necesario para aliviar los síntomas.

Iniciar la terapia después de una completa discusión de riesgos, beneficios y alternativas continúa siendo una aproximación clínica de manejo práctico y apropiado hasta que se acumulen nuevos datos.

Peter F. Schnatz, DO, FACP, FACOG, NCMP

Professor of Ob/Gyn and Internal Medicine
Jefferson Medical College of
Thomas Jefferson University
Associate Chair and Residency Program Director

Department of Ob/Gyn
The Reading Health System
Reading, PA

Rebekah J. McCurdy, MD
Department of Ob/Gyn
The Reading Health System
Reading, PA

Daniel F. Becchi, BA
Department of Ob/Gyn
Jefferson Medical College of
Thomas Jefferson University
Department of Ob/Gyn
The Reading Health System
Reading, PA

Referencias

1. Smith N, Blondon M, Kerri L, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014;174(1):25-31.
2. Lemaitre RN, Weiss NS, Smith NL, et al. Esterified estrogen and conjugated equine estrogen and the risk of incident myocardial infarction and stroke. *Arch Intern Med* 2006;166(4):399-404.
3. Smith NL, Heckbert Sr, Lemaitre RN, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1581-1587.
4. Bhavnani BR, Stanczyk FZ. Pharmacology of conjugated equine estrogens: efficacy, safety

and mechanism of action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Oct 28, 2013. [Epub ahead of print].

5. North American Menopause Society. Prescription hormonal therapies; estrogen therapy. In: *Menopause Practice: A Clinician's Guide*. 4th ed. Mayfield Heights, OH; 2010:9.6-9.18.
6. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, et al. Conjugated equine estrogen, esterified

estrogen, prothrombotic variants, and the risk of venous thrombosis in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(12):2807-2812.

7. North American Menopause Society. *Bioidentical Hormone Therapy*. www.menopause.org/publications/clinical-practice-materials/bioidentical-hormone-therapy Accessed March 26, 2014.