

MENOPAUSIA AL DÍA

El WHI publica análisis de datos adicionales relacionados con los efectos de la TEP sobre la enfermedad cardiovascular

Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349:523-534.

MANSON JE, HSIA J, JOHNSON KC, ET AL, FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS

La terapia de estrógenos más progestinas TEP, aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria ECC entre mujeres postmenopáusicas generalmente sanas, especialmente durante el primer año de uso de TEP, de acuerdo al análisis de los datos del Women's Health Initiative (WHI). El WHI, un estudio randomizado, controlado con placebo, incluyó 16.608 mujeres postmenopáusicas entre 50-79 años (promedio de edad 63.3 años). Las mujeres fueron aleatoriamente asignadas a terapia con placebo o con 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC, más 2.5 mg/día de acetato de medroxi-progesterona, AMP. El objetivo primario fue ECV, definida como infarto fatal y no fatal y muerte debida a ECV. Después de un promedio de seguimiento de 5.2 años (de una duración programada para 8.5 años), las usuarias de TEP tenían un promedio de 24% de aumento en el riesgo para ECV (IC 95%, 1.00-1.54); riesgo ajustado (IC 95%, 0.97-1.60). El más alto riesgo fue después de un año de terapia (RR, 1.81; IC 95%, 1.09-3.01) y disminuyó a 1.45 al año 5 (IC 95%, 0.89-2.59). La TEP usada por 6 años se asoció a una disminución del 30% en el riesgo de ECV (IC 95%, 0.42-1.14). Mayores niveles basales de proteínas de baja densidad, LDL (> 155 mg/dL), se asociaron con un exceso del riesgo (HR, 1.68) de ECV entre las usuarias de TEP. Sin embargo, niveles más altos de proteína C reactiva, otro biomarcador, y otras características clínicas de ECV, no afectan significativamente los riesgos de ECV.

Evidencia nivel I

Comentarios. Estos datos de Manson y col. se presentan como los datos finales con relación a la ECV y la TEP del estudio WHI. Los datos no son muy diferentes a los iniciales (WHI Writing Group JAMA 2002), pero agrega algunas luces adicionales sobre el tema. Los datos totales ahora muestran un leve pero significativo riesgo de peligro (HR) de 1.24 (IC 95%, 1.00-1.54), usando estadística nominal y con un intervalo de confianza de 0.97 a 1.60 para monitoría secuencial. Sólo el riesgo de infarto de miocardio (IM) estuvo aumentado, no así la revascularización, angina, CHF, o muerte por ECV. El riesgo es principalmente debido a más eventos vistos en el primer año (daño temprano), con una disminución de la tendencia después, que fue estadísticamente significativa. Estos datos son muy parecidos a los del HERS (Hulley JAMA 1998), un estudio de prevención secundaria. Para muchas mujeres en el WHI, este fue un estudio de prevención en mujeres con

enfermedad coronaria aún si ellas no han tenido un evento cardiovascular. La mayoría de las mujeres en el WHI tenían muchos años de postmenopausia, y nosotros sabemos que la enfermedad coronaria está relacionada con el tiempo de menopausia. (Hu. Arch Intern Med 1999). En este informe, las mujeres que tenían menos de 10 años de postmenopausia tenían un HR de 0.89, mientras las mujeres de 20 o más años de postmenopausia tenían un HR de 1.7. No se suministró el dato entre cada año de exposición. Otro dato recientemente disponible, también confirmó que las mujeres sanas durante los primeros 5 años de menopausia no experimentaron el "daño primario". Aunque la conclusión de este informe de que "este tratamiento no se debe prescribir para la prevención de ECV", es basada en la evidencia, es posible especular que mujeres más jóvenes que no experimentan el "daño temprano", pueden tener una disminución de la tasa de ECV con el tiempo, y puede tener algún tipo de protección con la terapia hormonal. Esto podría estar en concordancia con los datos de estudios observacionales. En el estudio de un subgrupo de casos y controles de biomarcadores, hallazgos positivos significantes en este estudio que las reducciones de glucosa, peso corporal y la circunferencia de la cintura ($p < 0.05$) en el grupo de TEP, aunque la presión sistólica se incrementó. Los datos de los lípidos también fueron consistentes con reporte previo. El único biomarcador que mostró mayor exceso de riesgo para ECV con la TEP fue el nivel basal de LDL (aún la proteína C reactiva no tuvo un aumento significativo del riesgo). Si no es debido al azar, tal vez este más alto LDL significa enfermedad coronaria más silenciosa en esta cohorte con un mayor chance de "daño temprano".

Rogerio A. Lobo, MD
Chair, Department of Obstetrics and
Gynecology
Columbia Presbyterian Medical Center
New York, NY

Comentario. Este reporte describe los resultados finales del WHI, un estudio de riesgo prevención primaria de ECV y TEP en mujeres postmenopáusicas. Los investigadores concluyen, como lo habían hecho previamente, que la TEP no confiere protección cardíaca, y que la iniciación de TEP puede aumentar el riesgo de ECV entre mujeres postmenopáusicas generalmente sanas (edad promedio 63.3 años), especialmen-

te durante el primer año. Los avances en este nuevo análisis son modestos e incluyen un tiempo adicional de seguimiento de 0.4 años, adjudicación centralizada de eventos cardiovasculares, un análisis de diferentes objetivos cardiovasculares y exámenes más detallados de biomarcadores clínicos y demográficos moduladores de riesgo. El aparentemente ligero aumento en el riesgo de ECV observado en mujeres tomando TEP, es mejor caracterizado en este reporte.

Curiosamente, el aumento del riesgo en mujeres recibiendo TEP se encuentra para IM pero no para revascularización coronaria, angina, o falla cardíaca congestiva, lo que sugiere que el inicio de la TEP, de alguna manera, aumenta el riesgo de trombosis arterial aguda. Este artículo refuerza que la TEP no debe ser iniciada para prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas. ¿Qué es lo nuevo aquí? El reporte describe, aunque cautelosamente, una tendencia a la disminución del riesgo de ECV en el tiempo, en mujeres recibiendo TEP. Más directamente, sin embargo, es que el único subgrupo en este estudio identificado de tener un aumento del riesgo de ECV con TEP, son mujeres con niveles basales altos de LDL colesterol. No se identificó otra variable que pudiera ser útil para la estratificación del riesgo

coronario en mujeres tratadas con TEP.

Notablemente no hay diferencias del riesgo para ECV con TEP basado en la presencia o no de síntomas vasomotores, uso de aspirina, o estatinas, o niveles basales de proteína C reactiva. ¿Qué pruebas se podrían pensar en futuros estudios que fueran útiles para tal estratificación? Variantes genéticas en los mismos receptores estrogénicos y/o esos genes relacionados con la regulación de las vías trombóticas y fibrinolíticas, son candidatos lógicos. A pesar de las conclusiones establecidas, el estudio actualmente no trata si la TEP debe ser “continuada” en mujeres quienes han estado en tratamiento por algún tiempo, o el papel de la TEP para los tratamientos a corto tiempo de los síntomas menopáusicos. Este informe tampoco trata si la TEP perimenopáusica altera la progresión de arterioesclerosis clínica temprana antes de que se desarrolle totalmente como en mujeres postmenopáusicas más viejas (ver el estudio de Hodis, más adelante).

Michael E. Mendelsohn, MD
Department of Cardiology
Tufts-New England Medical Center
Boston, MA

MENOPAUSIA AL DÍA

Efecto de la TE/TEP sobre la relación riesgo beneficio de IM en mujeres con diabetes mellitus, dependiente de la historia de IM, dosis de TE/TEP y tiempo de terapia

Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry, 1995-1998. Circulation 2003; 107: 43-48.

FERRARA A, QUESENBERRY CP, KARTER AJ, NJORGE CW, JACOBSON AS, SELBY JV.

En mujeres con diabetes mellitus DM, la terapia estrogénica sola o con un progestágeno, disminuye el riesgo de infarto del miocardio IM, en mujeres sin IM reciente, pero aumenta el riesgo de IM en mujeres que han sufrido un IM reciente, de acuerdo a este estudio observacional. Los investigadores analizaron las historias de 24.420 mujeres con DM pero sin un IM reciente (edad promedio 64.9 años) para determinar su riesgo de IM en tres años.

Durante el seguimiento, (promedio 3.04 años), 1.110 mujeres tenían un evento de IM. Después de ajustes para riesgos cardiovasculares, el análisis encontró que los usuarios corrientes de TE/TEP estaban asociados con una significativa disminución del riesgo de IM (RR, 0.84; 95% IC, 0.72-0.98). Cuando se analizó para TEP o TE sola, las usuarias de TEP tenían una significativa reducción de el riesgo de peligro (RP) de 0.77 (95% IC, 0.61-0.97); sin embargo, el riesgo reducido con TE sola no alcanzó significancia estadística (RP, 0.88; 95% IC,

0.73-1.05). Por dosis, las mujeres estaban a un riesgo reducido de riesgo, si ellas tomaban dosis iguales o menores de 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC; dosis mayores de 0.625 mg/día de EEC (o su equivalente), no tenían efecto sobre el riesgo de IM. El tiempo de uso de TE/TEP también tenía efecto sobre el riesgo de IM, aunque no alcanza significancia estadística. Las mujeres que usaron TE/TEP por al menos un año tenían una reducción del riesgo de 19% (95% IC, 0.66-1.00), mientras las usuarias corrientes de menos de 1 año tenían un 3% de aumento del riesgo (95% IC, 0.74-1.44). Entre 580 mujeres adicionales con IM reciente (promedio de edad, 69.2 años) el uso corriente de TE/TEP aumentó el RP de otro IM en 78% (95% IC, 1.06-2.98); el riesgo fue mayor entre las usuarias corrientes de TE/TEP de menos de un año (RP, 3.84; 95% IC, 1.60-9.20).

Evidencia nivel II-2