

Terapia Hormonal y Enfermedad Cardíaca Coronaria: el Papel del Tiempo de Inicio después de la Menopausia y Edad de la Iniciación de la Hormona*

FRANCINE GRODSTEIN, JOANN E. MANSON AND MEIR J. STAMPFER

Introducción

Estudios observacionales de uso de hormonas en la posmenopausia reportan sustancial disminución de tasas de enfermedad cardíaca coronaria, ECC, con el uso de estrógenos más progestinas y de estrógenos solos¹. En contraste, el estudio Women's Health Initiative (WHI), un estudio randomizado de terapia hormonal (TH), reportó un posible aumento en ECC en las mujeres asignadas a estrógenos más progesterona comparadas con placebo^{2, 3} y no relación entre estrógenos solos y ECC⁴.

Numerosas hipótesis se han sugerido, para explicar estas aparentes discrepancias. Sumado al potencial para factores de confusión no controlados en los estudios observacionales, otra limitante metodológica de los estudios observacionales es la inhabilidad de captar eventos clínicos que ocurran cerca de la iniciación de la TH (como la mayoría de los estudios actualizan los sujetos que usan las hormonas infrecuentemente). Más aún, hay importantes diferencias entre la edad de ingreso en el WHI y la edad del inicio de las hormonas en la mayoría de las investigaciones observacionales. La gran mayoría de los sujetos en el WHI fueron mujeres más viejas y más de una década de menopáusicas. El promedio de edad a la randomización en los estudios de terapia combinada y de estrógenos solos fue alrededor de los 63 años, cuando muchas de las mujeres ya podrían tener arteriosclerosis.

En los estudios observacionales, la mayoría de las mujeres inician la terapia cerca del inicio de la menopausia. Estudios en monos ooforectomizados muestran beneficios coronarios con TH comenzando en la menopausia pero no más tarde, e indudablemente, el WHI de estrógenos solos y de terapia combinada sugieren diferentes efectos de la TH con aumento del tiempo desde la menopausia o edad de inicio.

Muchos otros temas importantes acerca del uso de hormonas, aún permanecen. Hay relativamente pocos datos acerca de la TH combinada, y datos que muestren la relación entre bajas dosis de estrógenos y riesgo de ECV casi no existen. Aunque nosotros previamente hemos dado datos sobre ambos temas, el análisis actual incluye cuatro años más de seguimiento. Con cerca de 200 casos adicionales de ECC, nuestro poder estadístico para examinar asociaciones específicas se aumenta sustancialmente. Así, en el artículo actual,

exploramos la relación de la enfermedad cardíaca y el tipo de hormonas usado y la dosis de estrógenos, además de la posible influencia del perfil de riesgo de la ECC de las mujeres, el tiempo de su inicio de la TH y la captación incompleta de eventos clínicos tempranos.

Materiales y métodos

The Nurses' Health Study Cohort

El Nurses' Health Study comenzó en 1976, cuando 121.700 enfermeras, entre 30 y 55 años, devolvieron por correo un cuestionario que incluía información detallada sobre el uso de terapia hormonal en la menopausia y en la posmenopausia, como también el diagnóstico de ECV y riesgo cardiovasculares. Nosotros actualizamos información sobre salud y estilo de vida con un seguimiento por cuestionarios cada dos años. Cuestionarios sobre actividades dietarias y de ejercicio se agregaron en 1980, información específica sobre drogas que bajan el colesterol fue solicitada en 1988, e información específica sobre estatinas se pidió en 1994, 1996 y posteriormente. El seguimiento de la cohorte es del 90%.

Estudio de uso hormonal posmenopáusico

En cada formulario bianual a las mujeres se les pidieron detalles acerca de la TH posmenopáusica, incluyendo el uso actual (dentro del último mes), duración y uso, tipo de hormonas tomadas, y dosis de estrógenos conjugados orales (datos sobre la dosis de estrógenos se recolectaron por primera vez en 1980).

Identificación de enfermedad cardíaca coronaria

Identificamos los primeros casos de infarto del miocardio (IM) fatal y no fatal entre la devolución de los cuestionarios en 1976 y junio 1 de 2000. A las enfermeras que reportaron un IM no fatal se les pidió permiso para revisar la historia clínica. Los IM no fatales se confirmaron por las historias del hospital para ver si ellos llenaban los criterios de la Organización Mundial de la Salud OMS, (síntomas más elevación de las enzimas cardíacas o diagnóstico por electrocardiograma).

Los infartos que requirieron hospitalización y corroborados por entrevista o carta, pero cuyos registros médicos no se obtuvieron, fueron incluidos como “probables”. Los infartos a edad no determinada descubiertos en un examen rutinario no se incluyeron.

La mayoría de las muertes fueron reportadas por las familias de las participantes. Nosotros buscamos en el National Death Index para identificar las muertes entre las que no respondieron el cuestionario bianual; el seguimiento de mortalidad fue de más del 98% completo. Para todas las muertes atribuibles posiblemente a enfermedad coronaria, pedimos permiso a sus familiares (sujeto a regulaciones estatales) para revisar las historias clínicas.

Las muertes fueron atribuibles a enfermedad coronaria si las historias clínicas o los hallazgos de las autopsias conformaban el IM fatal. También incluimos en la lista de enfermedad coronaria en el certificado de defunción y la causa de la muerte sin otra causa más probable, si la enfermera supo (de los registros del hospital, familia u otras fuentes) que tenían enfermedad coronaria antes de la muerte. En ningún caso la causa escrita en el certificado de defunción fue usada como un único criterio de muerte coronaria. Se incluyó la muerte súbita dentro de una hora del inicio de los síntomas en sujetos con otra probable causa de muertes junto a la enfermedad coronaria; los médicos investigadores no supieron cuáles eran los sujetos que recibían hormonas; en los cuestionarios bianuales se condujeron todas las revisiones de las historias.

La categoría de ECV mayor incluyó el IM no fatal (74%) y la muerte coronaria (26%). Casos confirmados o probables en cada categoría se analizaron juntos (80% de los casos fueron confirmados); en análisis separados, los resultados de casos probables fueron similares a los casos confirmados.

Población de análisis

En el análisis primario, las mujeres que reportaron ACV, IM, angina, revascularización coronaria o cáncer (excepto melanoma de la piel) en el cuestionario de 1976 se excluyeron porque estaban entre las enfermedades mayores más comunes que hacen que los sujetos alteren su uso hormonal. Las exclusiones han sido incorporadas en análisis previstos del Nurses' Health Study de TH y ACV7.

Similarmente, las mujeres que reportaron tales diagnósticos en un cuestionario subsecuente se excluyeron de análisis posterior. Así, al inicio del intervalo de dos años, la población base incluyó mujeres que no reportaron esos diagnósticos.

Clasificamos a las mujeres como posmenopáusicas desde el tiempo de la menopausia natural o con histerectomía y ooforectomía bilateral. Las mujeres que tenían histerectomía sin ooforectomía bilateral se consideraron posmenopáusicas cuando llegaban a la edad en la cual ocurre la menopausia

natural en el 90% de la cohorte (54 años en las fumadoras y 56 en las no fumadoras). Los reportes de edad de las mujeres y el tipo de menopausia fueron altamente exactas en esta cohorte.

El análisis primario incluyó seguimiento desde 1976 hasta el 2000 y consideró solamente mujeres sin historia previa de enfermedad coronaria.

En un análisis secundario, incluimos mujeres que reportaron previamente enfermedad coronaria (definida como IM, angina o revascularización coronaria); estos análisis fueron hechos para proveer criterios de inclusión similares al estudio WHI, en el cual se incluyó una pequeña proporción de mujeres con enfermedad coronaria existente (p. ej., en el estudio de terapia combinada^{2, 3} el WHI incluyó 1.8% de mujeres con IM previo, 2.9% con historia de angina, 1.3% con cirugía de revascularización). Como en el WHI, las mujeres con enfermedad coronaria prevalente en nuestra cohorte representaron un pequeño número de la población de este análisis, entre las usuarias corrientes de estrógenos solos o estrógenos más progestinas, en total de 5.7% de personas-tiempo estaba entre las mujeres con enfermedad coronaria prevalente.

También exploramos los efectos de inicio de TH a diferentes intervalos desde la menopausia y a diferentes edades. Primero, examinamos a mujeres de al menos 10 años después de la menopausia para hacer un análisis similar al del WHI (en el estudio de terapia combinada del WHI, por ejemplo, 87% de casos de ECV fueron entre mujeres randomizadas a terapia, al menos diez años después de la menopausia). En comparación, con el fin de proveer separadamente datos para mujeres que inician la terapia hormonal cerca de la menopausia, examinamos mujeres que comenzaron a usar hormonas dentro de los cuatro años de menopausia; escogimos uno a cuatro años para definir “cerca” de la menopausia porque nuestro seguimiento a un intervalo de dos años, y creemos que un corte de seguimiento a los dos años es excesivamente corto y un corte a los seis años, demasiado largo.

En este análisis, excluimos a las mujeres con edad de menopausia desconocida (p. ej., aquellas sin útero pero con ovarios conservados). Además, examinamos las mujeres que iniciaron la terapia a los 60 años, y las comparamos con las mujeres que nunca habían tomado hormonas. Finalmente, condujimos el análisis estratificando el análisis por factores de riesgo cardiovasculares mayores.

Análisis estadístico

Para cada participante, fueron asignadas personas- mes a categoría de hormonas de acuerdo a los datos de 1976 y fueron actualizados cada dos años (para dosis de estrógenos el seguimiento comenzó en 1980). Nosotros específicamente investigamos estrógenos conjugados orales con o sin acetato

de medroxiprogesterona, puesto que eso eran los regímenes de hormonas más comunes. Si no hubo datos disponibles sobre hormonas en un período dado, las mujeres se asignaron a la categoría de pérdidas por ese período. Con el fin de mantener la naturaleza prospectiva del estudio, el estatus hormonal durante cada período de dos años se definió con base en los reportes de las mujeres al inicio del período. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad, evaluamos el efecto de grados variables de errores de clasificación de TH para aquellos sujetos que iniciaron la terapia subsecuentemente al inicio de un período dado de dos años de seguimiento.

El seguimiento de cada participante terminó con el primer diagnóstico de ECV, o muerte en junio 1 de 2000, cualquiera que sucediera primero.

En el análisis estratificado por drogas reductoras de colesterol, comenzamos el seguimiento en 1988 (cuando pregunta por la droga la primera vez) y aplicamos la información de las drogas reductoras de colesterol obtenida de 1988 hasta los períodos de seguimiento de 1990 y 1992; en 1994 y después, usamos el dato específico de las estatinas.

Los análisis están basados en las tasas de incidencia usando personas-mes de seguimiento como denominador. Usamos el riesgo relativo (RR) como medida de asociación, definido como la incidencia de la tasa de eventos coronarios entre mujeres en varias categorías de uso de hormonas dividida por la tasa entre mujeres que nunca han tomado hormonas.

Nosotros calculamos la tasa de edad específica usando la categoría de cinco años y calculamos los RRs de edad ajustados usando la relación de tasas de Mantel-Haenszel¹², con intervalos de confianza (IC) del 95%¹³. Para la evaluación de las diferencias estadísticas en el efecto de las hormonas entre mujeres que iniciaron la terapia cerca de la menopausia y las que la comenzaron muchos años después de la menopausia, calculamos la heterogeneidad de la *p*.

Calculamos los RRs ajustados con los modelos de peligro proporcionales de Cox, controlados para edad (continuos), IMC (21 kg/m², 21-32), fumar cigarrillo (nunca, en el pasado, fumadora actual de 1-14 cigarrillos/día 15-35, historia de hipertensión (sí, no), diabetes (sí, no), IM antes de la edad de 60 años, uso de alcohol (no, 5 g/día 5-15), suplementos de vitamina E (sí, no), uso de multivitaminas (sí, no), uso regular de aspirina (no, 1-6 semanas, 7 semanas), y se agregaron a este modelo actividad física (quintiles de horas de MET de actividad); en este análisis, el seguimiento comenzó en 1980 cuando esa información fue recolectada por primera vez e incluyó solamente mujeres en la cohorte de dieta (aproximadamente 80% de los sujetos). En esos modelos, se ajustaron por educación de los esposos como una medida adicional de estatus socioeconómico.

No tenemos datos específicos sobre el ingreso familiar; sin embargo, entre las enfermeras con educación e ingreso

relativamente uniforme, la educación de los esposos parecía representar bien la variabilidad del ingreso familiar. Finalmente, el ajuste por estatus de histerectomía no tuvo impacto en nuestros resultados; por lo tanto, no incluimos esta variable en nuestros modelos.

Análisis de eventos clínicos tempranos

Le preguntamos a los sujetos acerca del uso de hormonas y acerca de eventos CV cada dos años. En nuestro análisis prospectivo, categorizamos la TH de acuerdo a los reportes de las mujeres en cuestionarios, antes de su evento; esto induce a un espacio de dos años entre la identificación del estatus hormonal y el evento CV. De esta manera hemos limitado la oportunidad de identificar los efectos agudos de la TH. Para medir la extensión que estos hechos pueden impactar nuestros resultados, hicimos análisis de sensibilidad.

Primero en nuestra cohorte, 17 casos de ECC no fatal se presentaron en mujeres que reportaron no haber usado nunca hormonas y habiendo usado hormonas en el cuestionario antes de su evento, con uso actual o pasado en el primer cuestionario después de su evento. En el análisis primario, todos esos casos se catalogaron como “nunca usuarias”. Algunas de estas mujeres parece que inician sus hormonas justo antes de su evento CV, y a algunas ciertamente se les prescribieron hormonas después de su evento para prevenir una recurrencia. En los análisis de sensibilidad, la asunción extrema de que todas las 17 mujeres habían iniciado TH antes de su evento de ECC. Adicionalmente fuimos incapaces de identificar tales mujeres de aquellas que habían tenido un evento fatal (puesto que murieron antes de poder reportar su uso de hormonas), y asumimos que la relación no fatal/ fatal ECC podría ser similar entre el total de la cohorte y entre aquellas que recientemente iniciaron el uso de hormonas (es decir, una relación aproximada 3: 1). Así, por ejemplo, si 17 casos no fatales habían sido mal clasificados, 6 casos fatales también habían sido mal clasificados.

Segundo, recalculamos el RR para ECC para usuarias de hormonas actuales comparadas con nunca usuarias calculando el peso promedio del RR para todas las usuarias actuales y el RR para las usuarias de hormonas de corto tiempo (de los datos del WHI²⁴). Los pesos de esos cálculos se determinaron por los porcentajes estimados de nuevas iniciadoras vs. todas las demás entre las usuarias actuales de hormonas. El estudio fue financiado por la NIH que no tuvo nada que ver en el diseño del estudio, la inclusión de pacientes en el análisis y la interpretación de los datos, o la decisión de aprobar la publicación del informe final.

Este estudio fue aprobado por el Institutional Review Board of Partners Healthcare.

Resultados

Para los estrógenos solos, el RR ajustado por edad de ECV mayor para las usuarias corrientes fue de 0.57 comparado con mujeres que nunca habían usado TH. Para la TH combinada, este RR fue de 0.49. El ajuste para una amplia variedad de potenciales factores de confusión atenuó esos estimativos: el RR para estrógenos solos se elevó a 0.71 y el RR para estrógenos con progestinas se elevó a 0.68. Para ambos regímenes, la vasta mayoría de atenuación se notó después del control del mayor riesgo conocido de ECV (modelo A: fumar, presión sanguínea alta, hipercolesterolemia, diabetes, historia familiar de enfermedad cardíaca prematura, IMC); ajuste adicional para la educación de los esposos como un marcador de estado socioeconómico, no tuvo influencia en los resultados. Ajuste por factores dietarios, actividad física, y uso no regular de aspirina, también tuvieron poco impacto en los RR estimados (modelo B), y el riesgo de ECV entre las usuarias corrientes de hormonas permanece significativamente menor que entre las mujeres que nunca usaron hormonas en todos los modelos estadísticos. Además, como en el WHI, los hallazgos fueron similares cuando no excluimos los pequeños porcentajes de mujeres con enfermedad cardíaca prevalente. Encontramos una fuerte relación inversa entre TH y ECV para mujeres que empiezan el uso de hormonas cerca de la menopausia, en análisis incluyendo y excluyendo sujetos con ECV prevalente.

Solamente una pequeña proporción de mujeres en nuestra cohorte comienzan hormonas mucho después de la menopausia. En total, el 16% de las usuarias corrientes de estrógenos fue entre mujeres que iniciaron la TH 10 años o más después de la menopausia, y esta proporción fue del 10% para la terapia combinada. Sin embargo, los RRs de ECV aparecen algo incrementados con la iniciación tardía de TH (para estrógenos solos, RR, 0.76, IC 95%, 0.57-1.00; para terapia combinada, RR, 0.80, IC 95%, 0.53-1.23). Esos estimados se aumentan algo en el análisis posterior en el cual usamos criterios de inclusión similares a los del WHI la inclusión de un pequeño porcentaje de mujeres con ECV existente. Encontramos un RR de 0.87 (IC 95%, 0.59-1.10) para estrógenos solos y un RR de 0.90 (IC 95% 0.62-1.29) para estrógenos con progestinas. Comparamos específicamente nuestros estimados de RR de un análisis similar de la mayoría de los estudios observacionales (es decir, mujeres sin ECV prevalente quienes comenzaron TH cerca de la menopausia; RR, 0.66 para estrógenos solos y RR 0.72 para terapia combinada) con el estimado de análisis similar al del WHI (es decir en mujeres con y sin ECV prevalente quienes comenzaron TH 10 años después de la menopausia; RR 0.87 para estrógenos solos y RR de 0.90 para terapia combinada).

Para estrógenos solos encontramos una diferencia significativa en el límite entre los dos estimados (heterogeneidad p 0.07), pero no hubo una diferencia significativa para estrógenos con progestinas (heterogeneidad p 0.4).

También examinamos la relación de TH a ECV en mujeres que iniciaron la TH en edades mayores. Para mujeres

de 60 años a la iniciación de la TH, no encontramos relación entre los estrógenos solos y ECV (RR ajustado, 1.07; IC 95% 0.31-1.38 entre mujeres sin ECV prevalente; RR 1.03; IC 95%, 0.65-1.64, entre mujeres con y sin ECV prevalente). Encontramos diferencias significativas cuando comparamos directamente el estimado más consistente con el análisis de WHI (RR 1.03) con los estimados más consistentes de los estudios observacionales (mujeres entre 50-59 años de edad, sin ECV prevalente: RR 0.51; IC 95%, 0.32-0.82; p 0.05). Para estrógenos progestinas hubo una disminución no significativa del riesgo de ECV entre las mujeres más viejas (RR ajustado, 0.65, IC 95%; 0.31-1.38 entre mujeres sin ECV prevalente; RR 0.68; IC 95% 0.35-1.31 entre mujeres con y sin ECV prevalente).

No encontramos diferencias apreciables en las relaciones de TH y ECV entre los estratos de mayor riesgo de ECV o el uso de drogas hipolipemiantes. En el análisis de la dosis de estrógenos combinamos los estrógenos solos y los estrógenos progestinas, el RR de ECV fue similar entre los regímenes.

Aunque relativamente pocas mujeres usaron dosis altas y bajas, encontramos generalmente riesgos reducidos de ECV entre las dosis de estrógenos (0.3 mg; RR 0.74; 0.625 mg: RR 0.70; 1.25 mg: RR 0.80).

Finalmente exploramos el impacto potencial de la captura incompleta de eventos clínicos tempranos. Basamos estos cálculos en los datos para el análisis con criterios de inclusión similares al WHI. Así, los análisis de sensibilidad incluyeron los que tomaban corrientemente TH (estrógenos solos o estrógenos más progestinas). En la asunción extrema que todas las mujeres habían iniciado TH cerca de su evento CV y habían comenzado a tomar hormonas antes del evento, estimamos que 23 de tales casos se incluyeron en nuestra base de datos (17 no fatales y casos fatales). Si esas 23 mujeres fueron consideradas usuarias corrientes en lugar de nunca usuarias de TH, ellas representarían el 5% de los casos entre las usuarias corrientes (23 por 405). Así, si usamos un RR de 0.71 para el 95% de las mujeres actualmente usando TH (el RR ajustado total se encontró para usuarias corrientes) y un RR de 1.8 para el 5% de nuevas usuarias (el RR encontró en el estudio WHI de terapia combinada en el primer año de seguimiento², lo cual podría alcanzar un RR de 0.76. Si usamos un RR de 1.2 para las nuevas usuarias (el RR encontrado en el WHI para estrógenos solos en el primer año)⁴, podría alcanzar un RR de 0.73. Si nosotros consideramos el escenario más probable que la mitad de las nuevas usuarias habían comenzado TH antes de su evento CV, esos RRs podrían ser 0.73 para la terapia combinada y 0.72 para estrógenos solos.

Discusión

En general, después de ajustarse por una amplia variedad de probables factores de confusión, encontramos aproximadamente un 30% menos riesgo de ECV para mujeres que

usan TH con estrógenos solos o combinados con progestinas comparadas con mujeres posmenopáusicas que nunca habían tomado hormonas. Los hallazgos fueron similares a través de varias dosis de estrógenos orales conjugados y entre mujeres con o sin numerosos factores de riesgo para ECV. Aunque la gran mayoría de mujeres en nuestra cohorte iniciaron TH cerca de la menopausia, hubo la sugerencia de que los aparentes beneficios de las hormonas, especialmente de estrógenos sin oposición, disminuye cuando la terapia se inició mucho después de la menopausia o a edades mayores. Finalmente, los análisis de sensibilidad explorando el impacto potencial de captura temprana de eventos clínicos indicó que esta hipótesis no daría una explicación plausible de cualquier diferencia aparente entre la relación de la TH y ECV en nuestra cohorte vs. el WHI. Nuestros datos acerca de asociaciones similares entre la ECV y los estrógenos solos o los estrógenos más progestinas son consistentes con otros estudios observacionales¹. Sin embargo, muy pocas investigaciones han sido hechas en relación con la dosis de hormonas y el riesgo de ECV, y los datos disponibles de los beneficios de dosis bajas de estrógenos no son claras.

Por ejemplo, dosis bajas de estrógenos pueden aumentar las lipoproteínas de alta densidad (HDL) similar a la dosis de 0.625 mg de EEC pero pueden no bajar las de baja densidad (LDL) comparablemente con las altas dosis de estrógenos¹⁴, ¹⁵. En contraste, bajas dosis de estrógenos pueden no aumentar ciertos marcadores tromboticos e inflamatorios en el mismo grado que dosis mayores¹⁵. De manera interesante, encontramos cerca de un RR idéntico de ECV asociado con 0.3 y 0.625 mg de estrógenos. De forma clara también, se necesita sustancialmente más datos de los efectos CV de 0.3 mg de estrógenos, puesto que esta dosis está siendo ya el estándar en la práctica clínica.

En la interpretación de estos datos, varios temas importantes deben considerarse. Primero, encontramos que los potenciales factores de confusión sustancialmente atenuaron la asociación entre TH posmenopáusica y enfermedad cardíaca (rango 25%-39% de atenuación), elevando la posibilidad de que la relación podría posteriormente atenuarse con aún más datos seguros sobre conocidos factores de confusión o datos adicionales de factores de confusión actuales desconocidos. Sin embargo, como la mayoría de factores de confusión resultaron de factores de riesgo coronarios mayores (fumar, presión sanguínea alta, colesterol alto, diabetes, historia familiar de ECV e IMC alto), no parece que haya factores de confusión residuales¹. Estos factores son todos relativamente simples de medir, y los estudios de validación en nuestra cohorte han establecido la alta seguridad¹⁶, ¹⁷ de factores de riesgo reportados entre las enfermeras registradas², y ajustados a numerosos factores adicionales (p. ej., dieta, estado socioeconómico, actividad física, uso de aspirina) tenían poco impacto en los RR estimados, siendo menos plausible que los desconocidos, producen un 30% de menos riesgo de ECV entre las usuarias de hormonas. Reconocemos, sin embargo, que no es posible eliminar del todo los factores de confusión

en un estudio observacional.

Segundo, hemos limitado nuestros datos para alcanzar conclusiones firmes acerca del impacto potencial CV del comienzo de TH a edades mayores o a intervalos incrementalmente mayores desde la menopausia. Sin embargo, nuestros datos sugieren que tal uso puede estar asociado con reducidos beneficios de ECV. Estos hallazgos son apoyados por estudios en animales⁶, ¹⁸. Por ejemplo, los estrógenos conjugados no tienen efecto sobre la placa arterial coronaria en monos randomizados a estrógenos solos o combinados con medroxiprogesterona comenzando dos años después de la ooforectomía (equivalente a aproximadamente seis años humanos) y, por lo tanto, sustancialmente después del establecimiento de arteriosclerosis. En un estudio separado, la TH causa un 50% de reducción en la extensión de la placa cuando se da inmediatamente después de la ooforectomía a monos más jóvenes en estados tempranos de arteriosclerosis⁶. Similarmente en un estudio randomizado pequeño de TH en mujeres posmenopáusicas, varios factores de riesgo CV (p. ej. hipertensión, resistencia vascular) mejoró en sujetos cerca de la menopausia (5 años), mientras que el efecto parecía menos marcado en aquellas con menopausia más lejos (> 5 años)¹⁹. Igualmente un subgrupo de análisis, del reporte del WHI² para terapia combinada de hormonas sugirió mayor riesgo con la iniciación de la terapia a intervalos más largos desde la menopausia; RR 1.22 para 10-19 años; RR 1.71 para > 20 años. Aunque no hubo interacción significativa entre la asignación de hormonas y el tiempo desde la menopausia (p. interacción 0.33), en un reanálisis de los estimados presentados, encontramos una tendencia significativa de aumento del riesgo de ECV con aumento de tiempo desde la menopausia (p. de tendencia 0.036; p. de tendencia calculada en un análisis de meta regresión usando el comando "metareg" en el programa STATA). Similarmente, en un subgrupo de análisis del estudio de estrógenos solos, el WHI reportó un RR de 0.56 con la iniciación de hormonas entre 50 y 59 años (similar a nuestro estimado de 0.51 de mujeres comenzando estrógenos sin oposición a la edad de 50-59). El RR aumenta a 0.92 a la edad de 60-69 (de nuevo, similar a nuestro estimado de 1.07 para mujeres a los 60 años de edad) y 1.04 a edades de 70-79 años. Hubo una interacción significativa ligera entre la asignación de hormonas y edad (p de interacción 0.1) .

Tercero, la incapacidad de medir efectos seguros del uso de hormonas es una limitación de nuestro estudio. Indudablemente, el tema de captura incompleta de eventos clínicos tempranos en un estudio observacional se ha sugerido como una explicación de la aparente discrepancia entre los estudios observacionales y el WHI. No tenemos suficientes datos para identificar mujeres que han comenzado TH temprano antes de su evento coronario, y en nuestro análisis primario, estos sujetos podrían generalmente clasificarse entre aquellos que nunca han tomado TH. Sin embargo, tenemos adecuada información para determinar el número de casos no fatales de ECV quienes han iniciado hormonas cerca de su evento coronario. Usamos esa información para conducir análisis de

sensibilidad para estimar los posibles efectos que tales casos hayan tenido en nuestros RR estimados. Reconocemos que esos cálculos fueron limitados e incluyeron muchas suposiciones acerca del uso de los sujetos de TH. Sin embargo, aun con asunciones muy conservadoras, esos cálculos indicaron que la captura incompleta de eventos clínicos tempranos no pueden tener un resultado plausible en los RRs que fueron sustancialmente diferentes de los reportados en nuestro análisis primario.

En conclusión, nuestros hallazgos en el estudio Nurses'Health apoyan la posibilidad de que el momento de la iniciación de las hormonas con relación al inicio de la menopausia o la edad podría influenciar en el riesgo coronario. Sin embargo, con los datos existentes, no podemos sacar conclusiones firmes acerca de esas asociaciones porque pocas mujeres en los estudios de TH fueron randomizadas cerca de la menopausia, mientras en nuestra cohorte y otros estudios observacionales, solamente una pequeña proporción de sujetos iniciaron las hormonas lejos de la menopausia. Más importante, aunque mujeres menopáusicas nuevas son candidatas más apropiadas para TH para sus síntomas vasomotores, el riesgo claro de las hormonas posmenopáusicas (p. ej., aumento de ACV4, 7, 20, embolismo pulmonar 3, 4, 21 y la posibilidad de cáncer de mama3, 22) en los estudios randomizados y observacionales se descarta la indicación general de su uso por largo plazo en la prevención de enfermedad crónica.

Referencias

1. Hu FB, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: The epidemiologic evidence. *Am J Cardiol* 2002; 90: 26F.
2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321.
4. 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: 1701.
5. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003; 348: 645.
6. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function.

Cardiovasc Res 2002; 53: 605.

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.

8. World Health Organization. IHD register: Report of the Fifth Working Group. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, 1971.

9. Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, et al. Test of the National Death Index. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 837.

10. Willett WC, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 651.

11. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Reproducibility and validity of self-reported menopausal status in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 319.

12. Rothman KJ, Boice JD. Epidemiologic analysis with a programmable calculator. Washington, DC: Government Printing Office, 1979 (NIH publication No. (PHS)79-1649).

13. Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston, MA: Little, Brown, and Co., 1986: 153.

14. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001; 76: 13.

15. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1516.

16. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; 338: 774.

17. Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Chute CG, Litin LB, Willett WC. Validity of self-reported waist and hip circumferences in men and women. *Epidemiology* 1990; 1: 466.

18. Holm P, Andersen HL, Andersen MR, Erhardtson

E, Steen S. The direct antiatherogenic effect of estrogen is present, absent or reversed, depending on the state of the arterial endothelium: A time course study in cholesterol-clamped rabbits. *Circulation* 1999; 100: 1727.

19. Brownley KA, Hinderliter AL, West SG, et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: Differences associated with years since menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1052.

20. 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.

21. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983.

22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52, 705 women with breast cancer and 108, 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047.