

El tiempo en el que se comienza la terapia hormonal puede tener efecto sobre el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria

Número especial presentando y comentando un artículo escogido por la NAMS, publicado recientemente, por ser considerado de importancia relevante.

Comentarios de Howard N. Hodis, MD, and Richard H. Karas, MD, PhD.

Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297: 1465-1477.

ROSSOUW JE, PRENTICE RL, MANSON JE, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Las mujeres que inician la terapia hormonal (TH) cerca de la menopausia tienden a tener un menor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) comparadas con mujeres quienes comienzan el tratamiento más tarde desde la menopausia, pero los investigadores no encontraron que este riesgo se reduzca de manera estadísticamente significativa, de acuerdo a este estudio.

Los trabajos que examinan el efecto en la ECC del uso de TH en mujeres posmenopáusicas han tenido resultados mezclados, dependiendo del tipo de estudio hecho. Puede haber diferentes razones para las diferencias, incluido el tiempo de iniciación de la hormona de acuerdo a la información previa en este artículo.

Rossouw y colaboradores hicieron un segundo análisis de los datos del Women's Health Initiative Study (WHI) para determinar si el efecto de la TH en el riesgo de ECC variaba con la edad o años desde que comenzó la menopausia. El estudio WHI incluyó 10.739 mujeres posmenopáusicas que tenían histerectomía, quienes fueron aleatorizadas a estrógenos conjugados EC o placebo y 16.608 mujeres posmenopáusicas quienes no tenían histerectomía previa que fueron randomizadas a estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (EC+AMP) o placebo. Las mujeres reclutadas estaban entre 50 y 79 años de edad en 40 centros clínicos de EUA, entre septiembre 1993 y octubre 1998.

“Aunque no estadísticamente significativos, estos análisis secundarios sugieren que el efecto de las hormonas en la ECC puede ser modificado por los años desde la menopausia y por la presencia

de síntomas vasomotores, con mayor riesgo en mujeres quienes tenían 20 o más años desde la menopausia (o de 70 años o más). La ECC tiende a ser de manera no significativa, menor en mujeres más jóvenes o mujeres con menos de 10 años desde la menopausia, y el riesgo total de mortalidad se redujo en mujeres entre 50 y 59 años”, dicen los autores.

No tenemos poder estadístico adecuado para medir los resultados en mujeres entre 50 y 54 años de edad o menos de cinco años desde la menopausia. Como se reportó previamente, los EC parecen estar asociados con menor riesgo de ECC que los EC+AMP. De manera importante el ACV no fue influenciado por años desde la menopausia, síntomas vasomotores o régimen de drogas, aunque no hubo aumento de riesgo de ACV en mujeres entre 50 y 59 años.

La ausencia de exceso de riesgo absoluto de ECC y la sugerencia de mortalidad total reducida en mujeres mas jóvenes ofrece algún apoyo de que las hormonas permanecen como una opción razonable para el tratamiento de los síntomas menopáusicos por períodos cortos, pero no implica necesariamente una ausencia de peligros en períodos prolongados de uso de hormonas. En contraste, el riesgo de ACV no depende de los años desde la menopausia o la presencia de síntomas vasomotores. “Los hallazgos son consistentes con las recomendaciones actuales del uso de TH por cortos períodos de tiempo para aliviar los síntomas vasomotores moderados o severos, pero no en períodos largos para la prevención de enfermedad cardiovascular”, concluyen los autores.

Comentario. Inmediatamente después del primer reporte del WHI en el 2001¹ de que dosis

diarias continuas de CE+AMP no tenían efectos globales en la ECC, el momento de inicio de la TH relativa a la menopausia se hipotetizó con relación a la discordancia con los anteriores estudios observacionales^{2,3}.

La evidencia patobiológica de estudios en primates no humanos sugería fuertemente esta hipótesis⁴.

La publicación de los datos del WHI de EC+AMP un año después indicó la tendencia en la reducción de eventos de ECC en mujeres que se randomizaron de 10 a 20 años y 20 años desde la menopausia⁵.

En el 2004, datos publicados del WHI indicaron que los EC solos tenían un efecto nulo en la ECC global pero que las mujeres más jóvenes de 60 años cuando se randomizaron en el WHI tenían menos eventos de ECC que las mujeres entre 60 y 69 años o mayores de 70 años⁶. La totalidad de los datos publicados del WHI en el 2006 mostró que ciertos eventos de ECC compuestos se redujeron significativamente en mujeres menores de 60 años y que se randomizaban a EC, relativo con el placebo⁷.

Salpeter y col. demostraron en un meta-análisis de aproximadamente 25 estudios clínicos que la TH redujo significativamente la ECC y la mortalidad global en mujeres con 10 años de menopausia o menores de 60 años cuando iniciaban la TH^{8,9}.

¿Entonces, qué es lo nuevo en este reporte del WHI?. No es otro que enfatizar la falta de riesgo y reducción de los eventos de ECC y la mortalidad total en mujeres que inician la TH cerca de la menopausia; tal vez el punto más sobresaliente es que el WHI no es la última palabra con relación a la TH y la prevención de la ECC, pero es un paso en darnos datos para hipótesis para la nueva generación de estudios¹. Después de todo, el WHI, junto con los datos acumulados, apoya los datos de los estudios observacionales de que las mujeres que derivan posiblemente efectos benéficos de la TH son mujeres jóvenes sanas que inician la TH próxima a la menopausia para aliviar los síntomas, en particular los fogajes¹¹.

Aunque los EC solos parecen ser una opción segura y más efectiva que los EC+AMP para la reducción de la ECC y la mortalidad total en

mujeres en la perimenopausia o menores de 60 años, se debe ser precavido en interpretar los datos del WHI de EC+AMP y EC solos cuando se comparan en estudios diseñados de forma paralela.

Los datos absolutos de los eventos para EC solos con relación al placebo para mujeres menores de 60 años parecen muy favorables: 10 muertes totales menos (todo por 10.000 mujeres por años de terapia de EC). Además, el WHI mostró aproximadamente ocho cánceres de mama menos por 10.000 mujeres por año en mujeres menores de 60 años quienes estaban randomizadas a EC solos con relación al placebo¹².

La reducción estadísticamente significativa en la mortalidad total en mujeres menores de 60 años con la combinación de EC+AMP y en el EC solos puede ser el hallazgo más significativo del reporte actual del WHI puesto que es el caso aun con todos los riesgos putativos considerados y cómo otras terapias potenciales de prevención primaria, incluyendo la terapia de baja de lípidos, no disminuye significativamente la mortalidad total en las mujeres¹³.

Es importante considerar la TH en perspectiva a otras terapias de prevención primaria usadas para prevención de ECC en mujeres como lo indican los datos acumulados que indican que la TH usadas en mujeres cerca de la menopausia es tan efectiva y tan segura como otras terapias de prevención primaria como los antilípidicos y la aspirina¹⁴.

Los riesgos a largo plazo de la TH no se pueden determinar por el WHI y la suposición hecha por los autores del actual reporte *de que inicia así como la edad de las mujeres*, TH en mujeres jóvenes cerca de la menopausia puede resultar en un aumento del riesgo, es insostenible y, de hecho, contradice la literatura. Por ejemplo, aun pensando que entendemos que la aterosclerosis puede continuar progresando aun con tratamiento de antilípidicos, no hay evidencia de que el uso continuo de antilípidicos aumenta los eventos mientras el paciente envejece, lo cual, los autores asumen que puede ocurrir con la TH. En efecto, toda la evidencia indica todo lo contrario: que si se inicia la prevención temprana, mayor es el beneficio a largo plazo. El WHI como también otros estudios demuestran una tendencia significativa en la reducción de eventos de ECC

con el tiempo, indicando beneficios y no riesgos con la duración de la terapia^{10,11}. Sin embargo, se debe reconocer que la TH es una forma diferente de prevención que los antilipídicos y todas las posibilidades se deben considerar. Es precisamente porque el WHI, junto con los estudios clínicos previamente completados de TH y prevención, no es el estudio final pero puede servir de guía para una nueva generación de estudios para investigar las preguntas importantes que quedan acerca de la TH en la prevención primaria de ECC y mortalidad total en mujeres posmenopáusicas.

Este fue el caso con el diseño del estudio the Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) poco después del WHI en el 2002. Financiado por el National Institute of Aging, ELITE se diseñó para estudiar los efectos de la TH en el estado cognitivo y la progresión de la arteriosclerosis en mujeres posmenopáusicas de acuerdo al tiempo de inicio de la TH relativo a la menopausia¹⁵. Otro estudio, el Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), dará datos adicionales con relación a las diferentes formas de liberación de bajas dosis de TH en mujeres posmenopáusicas jóvenes. Si realmente la TH reduce la progresión de arteriosclerosis en mujeres posmenopáusicas jóvenes en proximidad de la menopausia, deben hacerse grandes estudios randomizados y controlados.

Hasta que no se demuestre lo contrario, las mujeres y los practicantes se deben sentir conformes de que los datos hasta ahora indican que la TH, en particular los estrógenos solos, son seguros y efectivos en reducir eventos de ECC, ACV y mortalidad total en mujeres menores de 60 años y cerca de la menopausia.

Howard N. Hodis, MD
 Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins
 Professor of Cardiology
 Professor of Medicine and Preventive Medicine
 Professor of Molecular Pharmacology and Toxicology
 Director, Atherosclerosis Research Unit
 Keck School of Medicine
 University of Southern California
 Los Angeles, CA

Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. Hodis HN, Mack WJ, Lobo R. Antiatherosclerosis interventions in women. *Am J Cardiol* 2002; 90: 17F-21F.
3. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al., for the WELLHART Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003; 349: 535-545.
4. Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil* 2002; 47: 61-68.
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
6. 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: 1701-1712.
7. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.
8. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-366.
9. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
10. Hodis HN, Mack WJ. Randomized controlled trials and the effects of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular disease: facts, hypotheses and clinical perspective. In: Lobo RA, ed. *Treatment of the postmenopausal woman*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2007: In press.
11. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease:

making sense of the evidence. *Curr Cardiovasc Risk Reports* 2007: In press.

12. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al, for the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.
13. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243-2252.
14. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause* 2007: In press.
15. ClinicalTrials.gov. ELITE: Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (NCT00114517). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed April 2, 2007.

Comentario. El más reciente reporte del WHI presenta un reanálisis de los hallazgos de estudios de TH en el WHI examinando los efectos de EC solos o en combinación con AMP, con la edad, el número de años después de la menopausia y el tiempo de randomización, eventos de ECC, ACV, mortalidad total y el índice global de salud. Los estudios del WHI fueron realizados para tener evidencia clínica para probar la hipótesis, basada en los datos observacionales como también datos en animales y en ciencias básicas, de que la TH posmenopáusica podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Considerable controversia y confusión aparece cuando los resultados del estudio de EC+AMP, y subsecuentemente el de EC solos, no demuestran reducción en el riesgo de ECV y en algunos casos muestran aumento en los eventos¹⁻³.

Una cantidad de esfuerzos se han hecho tratando de desarrollar un conocimiento de esas aparentes discrepancias encontradas. Un tema de intensa discusión ha sido si el tiempo de iniciación de la TH, en relación con la edad y/o la duración de tiempo desde la menopausia, altera los efectos de la terapia en la ECV⁴⁻⁶. Simplemente se debe poner en esta hipótesis de “tiempo de inicio” cómo la TH puede tener efectos tempranos benéficos en el proceso de arteriosclerosis pero entonces luego pierde esos efectos protectores o está francamente asociada con daño cuando se inicia en mujeres con arteriosclerosis más avanzada.

Esta hipótesis se basó sobre todo en experimentos en animales y en datos de ciencia básica que apoya mecanismos potenciales que podrían causar esos efectos diferenciales.

El análisis inicial de los subgrupos del estudio WHI se interpretó ampliamente y no apoya la hipótesis del tiempo de inicio de la TH. En el grupo de EC+AMP no hubo relación entre la edad de inicio de la terapia con EC+AMP y eventos de ECC, y se reportó una tendencia no estadísticamente significativa con relación al tiempo desde la menopausia y eventos de ECV ($p=0.33$)⁷. Interesantemente, un reporte del Nurses' Health Study estableció que un reanálisis de los resultados del estudio de EC+AMP del WHI demostró una relación significativa entre el tiempo desde la menopausia y la ECV ($p=0.003$)⁸, aunque los detalles de esta discrepancia no se aclararon. Reportes tempranos del estudio de EC solo demostró una tendencia no significativa para una asociación de edad y eventos de ECV ($p=0.06$)². El tiempo desde la menopausia fue difícil de determinar en este estudio, puesto que las medidas relacionadas con el tiempo de la intervención quirúrgica se analizaron en esas mujeres pero no se encontró una relación clara.

La investigación actual se realizó para aumentar el poder de esos análisis por la combinación de esos dos grupos de datos, y para examinar la relación en más detalle. El principal hallazgo de estos análisis es que hubo tendencias acerca de la reducción del riesgo de ECV y mortalidad total en mujeres que iniciaban TH a edad más temprana o cerca del tiempo de la menopausia y un aumento del riesgo en mujeres mayores y en las que se demoran en iniciar la terapia. Estas tendencias, sin embargo, no alcanzan significancia estadística como lo definieron esos análisis. Previamente se reportó un aumento del riesgo de ACV con TH; se encontró que no se afectaba por la edad o el tiempo desde la menopausia. Estos hallazgos son importantes y contribuyen significativamente para las discusiones en curso relacionadas con nuestro conocimiento acerca de los efectos de la TH sobre el riesgo de ECV. El mayor impacto de los hallazgos actuales debe ser ayudar a disipar algunos de los temores, que se han levantado en las mujeres más jóvenes al considerar el uso de TH para el alivio de los síntomas menopáusicos. Después de la publica-

ción de los resultados del brazo de EC+ AMP del WHI se desarrolló una dinámica muy complicada. El estudio del WHI fue abrumadoramente representativo de eventos en mujeres mayores. En este aspecto, los sujetos en el WHI no fueron representativos en mujeres más jóvenes en la práctica clínica en sus 50s quienes están iniciando la TH alrededor de la menopausia. A pesar de esto, los resultados del WHI generalizaron a estas mujeres también, y así el número de mujeres que usaban TH en los EUA cayó dramáticamente. Los hallazgos actuales impactan directamente en esta situación porque ellos apoyan la idea de que el temor al daño cardiovascular en mujeres entre 50 y 59 años está sobreestimado. De hecho, en los análisis actuales no hay un aumento significativo en el riesgo de ninguno de los objetivos evaluados en mujeres randomizadas entre los 50 y 59 años. Esto fue verdad en el análisis de los RRs y en la medida de los riesgos absolutos. De hecho, hubo una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad total para esta cohorte entre 50 y 59 años (RR, 0.70, IC 95%, 0.51-0.96). Estos hallazgos son muy importantes para mujeres en este grupo de edad cuando se considere el uso de TH.

Los análisis de subgrupo con relación al impacto de los síntomas menopáusicos moderados y severos son interesantes e informativos. Los canales actuales demuestran que no ha habido interacción entre la edad o tiempo desde la menopausia y los efectos CV de la TH en mujeres con síntomas moderados o severos. El principal grupo que mostró un aumento de riesgo de ECV con TH fue el de mujeres entre 70 y 79 años quienes también tenían síntomas menopáusicos moderados a severos. Esta observación claramente sugiere que mujeres en esta categoría no son candidatas para TH. Esta observación también genera preguntas interesantes como qué diferencias esenciales influyen fuertemente los efectos de TH sobre el riesgo de ECV en este subgrupo. Pero más importante, es la preafirmación de la falta de peligro en el grupo mucho más relevante de mujeres jóvenes que buscan el alivio de los síntomas relacionados con la menopausia.

Mientras los hallazgos actuales son interesantes e informativos, hay algunas limitaciones importantes del estudio que merecen comentarse. Primero, los autores han combinado los resul-

tados de los estudios de EC solos y EC+AMP a pesar del hecho de que las poblaciones de mujeres estudiadas fueron claramente diferentes y tenían diferentes patrones de riesgo de ECV. Y, las intervenciones también son importantemente diferentes, como lo respaldan las diferencias en los patrones de efectos sobre la ECV, cáncer de mama, y otros resultados de los estudios. Los autores cuidadosamente han aplicado sofisticados métodos estadísticos que les permiten hacer esas comparaciones, pero la interpretación de estos resultados en términos de sus implicaciones clínicas son difíciles. Consideraciones para el inicio de EC frente a EC+AMP no deberían colocarse juntas, y cada régimen debe considerarse con sus características específicas. Además, las dificultades en determinar el tiempo desde la menopausia en ambos estudios merecen mencionarse.

Como en la serie inicial de publicaciones del brazo de EC solos, diseños apropiados del tiempo de menopausia en una población de mujeres histerectomizadas pero con varios patrones de ooforectomía, uso de hormonas etc. es muy difícil. De forma similar, medir el tiempo de menopausia por preguntas en una población de mujeres viejas con o sin histerectomía también tiene sus dificultades. Dadas estas consideraciones, la asociación examinada entre el tiempo de menopausia y los resultados parece menos fuerte que la de edad y resultados.

En resumen, el análisis actual demuestra un aparente no aumento del riesgo de uso de TH para ninguno de los objetivos examinados en mujeres entre 50 y 59 años de edad al momento del inicio de la terapia.

Indudablemente una reducción significativa del 30% en todas las causas de mortalidad en este grupo es esperanzadora. Los riesgos ampliamente asociados con la TH parecen confinados a mujeres mayores al momento del inicio de la terapia y en particular a mujeres mayores con síntomas moderados a severos, relacionados con la menopausia —una observación que debe ser estudiada posteriormente—. En general, estos hallazgos deben reafirmar a las mujeres más jóvenes quienes están considerando el uso de TH para indicaciones apropiadas y que ese uso no incluya un riesgo aumentado de riesgo de ECV.

Richard H. Karas, MD, PhD
 Professor of Medicine
 Director, Women's Heart Center
 Co-Director, Molecular Cardiology Research Center
 Tufts University School of Medicine
 Tufts-New England Medical Center
 Boston, MA

Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. Hsia J, Langer R.D., Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1006; 166: 356-357.
3. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
4. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003; 348: 645-650.
5. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003; 10: 8-12.
6. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308: 1583-1587.
7. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
8. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 5: 35-44.

MENOPAUSIA AL DÍA

La incidencia de cáncer de mama cayó verticalmente en el 2003 en mujeres de EUA mayores de 50 años

The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007; 356: 1670-1674.
 RAVDIN PM, CRONIN KA, HOWLADER N, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

La incidencia de cáncer de mama ajustada por la edad en los USA cayó en 6.7% en el 2003, comparado con el 2002, de acuerdo al análisis de datos tomados de los registros del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). El reporte fue usado por analistas del M.D. Anderson Cancer Center in Houston, the National Institutes of Health, y los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA. La disminución ocurrió principalmente de la mitad del 2002 a la mitad del 2003, el cual el reporte anota, está temporalmente relacionado con el primer reporte del Women's Health Initiative (WHI), que resultó en una dramática caída de el uso de terapia hormonal (TH) en los EUA.

La disminución fue evidente solo en mujeres de 50 años o mayores y principalmente en cánceres

con receptores estrogénicos positivos. La disminución en la incidencia anual ajustada para la edad en 2004 comparada con 2001 fue del 8.6% (IC 95%, 6.8-10.4) (Esto contrasta con la década de 1990 en que había un aumento en la incidencia anual de cáncer de mama ajustada para la edad, de cerca del 0.5% anual, principalmente en mujeres por encima de 50 años). Durante el período 2001 a 2004, hubo un aumento en el cáncer de mama de 1.3% en mujeres por debajo de los 50 años (IC, -3.1-5.8), una disminución de 11.8% para mujeres entre 50 y 69 años (IC 95%, 9.2-14.5), y una disminución del 11.1% para mujeres por encima de 70 años (IC 95%, 7.9-4.2).

En la mitad del 2002, el WHI reportó un aumento significativo de riesgo de cáncer de mama asociado con la combinación de estrógenos-progestinas. Al final del 2002 el uso de TH había decrecido en el 38% en los EUA. Un total de 47