un aumento del riesgo del cáncer de ovario, particularmente después de varios años de uso y durante el período de tiempo que la mujer está usando la TH.

Desafortunadamente, el estudio ofrece poca consistencia acerca de muchas particularidades de la asociación. El tamaño del aumento relativo en el riesgo es incierto en usuarias actuales y anteriores. Tampoco sabemos si el riesgo de cáncer de ovario difiere entre mujeres que usan tipos específicos de TH.

Mientras el exceso de riesgo de cáncer de ovarios asociado con TH es pequeño en términos absolutos, aun para una mujer que está usando actualmente hormonas y ha hecho eso por un extenso período de tiempo, la posibilidad de tal exceso de riesgo necesita ser explícitamente considerada cuando se evalúen los pro y los contras de la TH.

Noel S. Weiss, MD, DrPH
Department of Epidemiology
University of Washington
Division of Public Health Sciences
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, WA

Menopausia al día

El uso de aspirina a largo plazo disminuye los riesgos de mortalidad por todas las causas reporta el Nurses' Health Study

Long-term aspirin use and mortality in women. Arch Intern Med 2007; 167: 562-572.
CHAN AT, MANSON JE, FESKANICH D, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, FUCHS CS.

Nivel de Evidencia: I

El estudio Nurses' Health (NHS) reporta que el uso de aspirina a largo plazo reduce el riesgo de muerte en mujeres, de todas las causas, especialmente en mujeres mayores, aquellas con factores de riesgos cardiacos, principalmente debido a la reducción en la muerte por enfermedad cardiovascular (ECV). La significante reducción en muertes por ECV ocurre con uso corriente de uno a cinco años. La terapia confiere un modesto beneficio contra la muerte por cáncer (significativamente cáncer colorrectal), pero solamente después del uso por más de 10 años. El estudio examinó prospectivamente la influencia de la terapia de aspirina sobre el riesgo de muerte por todas las causas, ECV, y cáncer en una gran cohorte de mujeres enroladas en el NHS. El objetivo primario fue muerte por cualquier causa, pero también se examinó muerte por ECV, ECC, ACV, cualquier cáncer, pulmonar, cáncer de mama y cáncer colorrectal.

El estudio prospectivo de grupos casos controles de 79.439 mujeres reclutadas en el NHS comenzó en 1980 cuando empezó el reclutamiento para buscar información acerca del uso de medicación. Incluyó muertes ocurridas de ese punto a junio 1 de 2004.

Comenzando en 21.976 mujeres (entre 30 y 55 años) se obtuvo información bianual de factores de riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cánceres. Para el análisis actual, las mujeres no tenían historia de ECV o cáncer.

Hubo un riesgo significativamente menor de muerte de todas las causas con el uso corriente, regular, de aspirina comparada con mujeres que no usaron aspirina regularmente (RR multivariable, 0.75; IC 95% -0.71-0.8). La reducción en el riesgo fue más grande para muerte por ECV (RR, 0.62; IC 95% 0.55-0.71) incluyendo enfermedad cardiaca coronaria ECC y ACV. Los beneficios se restringieron a mujeres que usaban dosis bajas o moderadas de aspirina (RR, 0.70; IC 95% 0.64-0.76 para 1-2 tabletas estándar por semana, y RR, 0.67; IC, 0.67; IC 95% 0.61-0.74 para 3-5 tabletas estándar por semana). La dosis más alta no se asoció con reducción de los riesgos (RR, 1.10; IC 95%, 0.88-1.19 por más de 14 tabletas estándar por semana), y para estas mujeres hubo un aumento significativo del riesgo de muerte por ACV hemorrágico (RR, 1.43;

IC 95%, 0.82-2.49) comparado con mujeres que nunca usaron aspirina.

Hubo una modesta reducción del riesgo para muerte por todas las causas (RR, 0.88; IC 0.81-0.96) el cual fue significante para muertes por cáncer colorrectal (RR, 072; IC 95% 0.56-0.92). El incremento de la duración del uso se asoció con disminución de la mortalidad (p<0.0.001); sin embargo, para ECV muchos de los beneficios se alcanzaron en los primeros cinco años (para tendencia lineal p= 0.18). Para muerte relacionada con cáncer, un beneficio significante no fue aparente hasta después de 10 años de uso (para tendencia lineal p= 0.005).

Las mujeres que usaron aspirina por más de 20 años tenían una reducción del riesgo de muerte por cánceres de mama (RR, 0.68; IC 95% 0.51-0.89) y pulmón (RR, 0.74; IC 95%, 0.57-0.97).

El beneficio observado con el uso corriente de aspirina parece mayor con el aumento de la edad y el aumento de número de factores de riesgo cardíacos, anotó el estudio. El estudio grande y prospectivo permitió un examen comprensivo del uso a largo plazo de aspirina sobre un amplio rango de dosis que no hubiera sido posible en un estudio controlado con placebo. Sin embargo, debe tenerse cuidado con la interpretación de los resultados puesto que el estudio es observacional. Los autores sugieren que los resultados no son suficientes para alterar las actuales recomendaciones clínicas y que se necesitan investigaciones posteriores del uso de aspirina para la prevención de la enfermedad crónica.

Comentario. La historia observacional del uso de aspirina en mujeres es algo similar a la historia observacional del uso de la terapia hormonal (TH) en las mujeres. ¿Cómo reconciliamos los datos de este gran estudio observacional de uso de aspirina en casi 80 000 mujeres con los resultados de un estudio randomizado controlado (RCT) de uso de aspirina en mujeres para prevención cardiovascular? ¿Cómo?, repetimos todos. Los estudios observacionales grandes del Nurses' Health Study (NHS) reportaron una impresionante reducción en la mortalidad por ECV en mujeres usuarias de TH auto-seleccionadas[1], mientras en el estudio randomizado, controlado, del Women's Health Initiative (WHI) en general no se encontró reducción del riesgo de ECV en mujeres posmenopáusicas[2] (aunque un reciente reanálisis de los brazos de TE y TEP del WHI en mujeres menopáusicas tempranas sugiere un posible beneficio cardiovascular y reducción de la mortalidad en mujeres de 50-59 años llevando hacia la teoría del tiempo de iniciación de la terapia)[3].

Los hallazgos reportados aquí por Chan, et al. hablan de la reducción de riesgos de mortalidad cardiovascular en usuarias auto-seleccionadas de usuarias de bajas y moderadas dosis de aspirina, con muertes ajustadas por la edad para todas las causas reportadas que se redujeron en un 32%. Esta reducción es un beneficio mucho mayor que los reportados en pacientes con ECV conocida en quienes la terapia con aspirina ha sido de una reacción de mortalidad del 15% al 18%[4].

Además Chan reportó la reducción del riesgo de cáncer, primariamente neoplasia colorrectal, con 10 o más años de uso de aspirina y un beneficio en la mortalidad global, el cual es debido primariamente a reducción del riesgo cardiovascular, que aparece en los primeros cinco años de uso. Esto contrasta con los estudios que muestran que los beneficios de prevención secundaria cardiovascular comienzan pronto con el inicio de la terapia, basados en los efectos de la aspirina en la inhibición de la agregación plaquetaria.

Este reporte está en estricto contraste con otro estudio RCT, grande: el Women's Health Study[5], llevado a cabo por más de una década en casi 40.000 mujeres. El WHS no reportó efecto alguno sobre la disminución del riesgo CDV o sobre la mortalidad.

Además el reciente meta-análisis específico por sexo del uso de aspirina para prevención primaria en cerca de 50.000 mujeres no encontró reducción primaria del ataque cardiaco en mujeres; sin embargo, hubo una disminución del riesgo de ACV en mujeres de 65 años o mayores[6].

¿Reconciliamos los hallazgos de NHS de la reducción de mortalidad con el uso de aspirina en mujeres en estudios observacionales que no se encuentra en estudios RCTs? La evidencia acumulada es que la aspirina no se debe usar solo para prevención primaria de ataque cardiaco en mujeres jóvenes de edad media, justo como la TH no es corrientemente usada para prevención primaria de enfermedad cardiaca. Sin embargo, no se nece-

sita saber que en mujeres auto-seleccionadas usuarias de aspirina se ha visto una reducción de la incidencia y mortalidad de ECV (lo mismo que en auto-seleccionadas usuarias de TH). Mientras la TH no tiene cabida como para prevención secundaria de reducción de riesgo de ECV, claramente la aspirina sí tiene esta función en ambos géneros, y dosis bajas de ella parecen tener un papel potencial en la reducción de riesgo de ACV primario en mujeres más viejas (=65 años). La reducción de cáncer (colon, pulmón y mamas) después de un uso prolongado de aspirina es intrigante y merece estudio adicional, aunque basado en riesgos de sangrado, no es agente de prevención primaria viable. Investigación posterior en la diferencia entre auto-seleccionadas usuaria de aspirina y no usuarias puede aportarnos más en la promoción y prevención de la salud.

Referencias

1. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-762.
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: 523-534.
3. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
5. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
6. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.

Holly L. Thacker, MD, FACP, CCD
Director, Women's Health Center
Women's Health and Breast Pavilion
Cleveland Clinic
Associate Professor of Surgery, Cleveland Clinic Lerner
College of Medicine of Case Western Reserve University
Cleveland, OH
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Menopausia al día

Los estrógenos orales y no los transdérmicos aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso

for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens-the ESTHER Study. Circulation 2007; 115: 840-845.

CANONICO M, OGER E, PLU-BUREAU G, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Los estrógenos orales pero no los transdérmicos aumentan en las mujeres el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), de acuerdo al estudio francés multicéntrico de casos y controles Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) en mujeres posmenopáusicas entre 45 y 70 años de edad. Además, derivados norpregnanos parecen ser trombogénicos, mientras la progesterona micronizada y los derivados pregnanos parecen ser seguros con respecto al riesgo trombótico. El estudio, hecho entre 1999 y el 2005, reclutó 271 casos (edad promedio, 61.1 años) con un primer episodio de TEV idiopático y 610 controles (edad promedio 61.5 años). Los estudios han mostrado un aumento significante de TEV entre las mujeres posmenopáusicas que usan terapia hormonal, pero la mayoría fue en mujeres que usan estrógenos solos o combinados con derivados pregnanos