Menos calcificaciones en las arterias coronarias de las mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos a edad temprana: el estudio WHI Coronary –Artery Study

For the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med 2007; 356: 2591-2602.

MANSON JE, ALLISON MA, ROSSOUW JE, ET AL.

Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.

Nivel II-1: Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.

Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-controles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.

Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios cross sectional e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.

Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

Nivel de Evidencia: I

Las mujeres que usan estrógenos a edades más tempranas en la posmenopausia tienen menos ateromas calcificados que las mujeres similares que no usan estrógenos, según hallazgos de este subestudio del Women's Health Initiative (WHI).

Entre mujeres de 50 a 59 años al momento de la randomización en estudio del WHI de estrógenos equinos conjugados EEC (0.625 mg/ día) hubo menos placa calcificada en las arterias coronarias en aquellas que recibieron EEC que en las que recibieron placebo. Los investigadores del WHI Coronary-Artery Calcium Study (CACS) realizaron una tomografía computarizada de rayo electrónico o multicorte del corazón en 1.064 mujeres para medir sus placas calcificadas. La imagen fue hecha en un promedio de 7.4 años después del tratamiento y 1.3 años después de que terminó el estudio original, cuando las mujeres habían alcanzado un promedio de edad de 64.8 años. La intención del estudio fue examinar la relación entre la terapia de estrógenos (TE) y la prevalencia y extensión de la placa calcificada en las arterias coronarias de mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Los puntajes de calcio de las arterias coronarias se agruparon como 0 para no calcificación, 1 o menos de 10 para calcificación mínima, 10 a 100 para calcificación leve, de 101 a 300 para calcificación moderada y más de 300 para calcificación extensa. Se realizó un análisis múltiple; el análisis primario fue realizado con y sin ajustes para múltiples variables. El análisis secundario se restringió a mujeres con adherencia de al menos el 80% por al menos cinco años. No hubo diferencias significantes entre el grupo ET y el de placebo, incluyendo el estado de riesgo coronario.

El puntaje promedio fue de 83.1 para mujeres que recibieron EEC y 123.1 entre las que recibieron placebo (p =0.02, test de Kruskal-Wallis); los percentiles 50, 60, 75 y 90 para puntajes fueron 0, 3, 43, y 452 para el grupo de EEC y 0, 17, 84, y 689 para el grupo placebo. En un análisis de la prevalencia de calcificación en la arteria coronaria los RR para puntajes de más de 0, 10 o más, y 100 o más para aquellas que reciben EEC comparadas con el placebo fue de 0.78 (IC 95%, 0.58-1.040), 0.74 (IC 95% 0.55-0.99) y 0.69 (IC 95%, 0.48- 0.98) respectivamente. En el grupo adherente al tratamiento9 al menos 80% del tiempo, los RR para aquellas que tomaron EEC comparadas con el placebo fueron 0.64 (p=0.01), 0.55 (p=0.001), y 0.46 (p=0.001). Las mujeres que recibieron EEC tenían una relación multivariable de RR de 0.58 (p=0.03) para calcificación de arteria coronaria extensiva (puntaje mayor de 300). En las mujeres con al menos 80% de adherencia tuvo una relación multivariable de RR de 0.39 (p=0.004).

Las fumadoras pasadas o presentes, hipertensión, altos niveles de colesterol y diabetes predijeron los elevados puntajes de calcio; sin embargo, estos factores de riesgo no alteraron significativamente la relación entre los puntajes de calcificación de arteria coronaria y el uso de EC, notó el estudio.

Comentario. El estudio WHI-CACS agrega a la creciente evidencia que las mujeres que inician terapia hormonal en la proximidad de la menopausia tienen una reducida enferme-

dad cardiaca por arteriosis coronaria1-3. El WHI-CACS es robusto y con una medida directa de calcio, un componente de la arteriosclerosis, provee una mirada en otro mecanismo por el cual la TE reduce la enfermedad cardiaca coronaria (ECC)4. Es importante notar que el efecto de la TE fue mayor en las mujeres que fueron las que más se adhirieron a la terapia, indicando que el efecto de la TE en la reducción del calcio de la arteria coronaria es inequívoco y consistente con la gran cantidad de evidencia de que la TE reduce la arteriosclerosis, la ECV y la mortalidad total en mujeres menores de 60 años1-3.

El WHI-CACS nos da una información importante acerca del efecto terapéutico de la TE que no ha sido vista en ninguna otra intervención de enfermedad arterial coronaria EAC: la reducción del calcio arterial coronario, un componente del estado tardío de la lesión aterioesclerótica. Por muchos años se ha formulado la hipótesis que el calcio dentro de las placas arterioscleróticas es inmutable. Por ejemplo, en una intervención randomizada de uno a cuatro años, una terapia agresiva para bajar los lípidos falla en la disminución de la acumulación de calcio arterial5-7.

Los estrógenos tienen efectos en el metabolismo del calcio a nivel de la pared arterial que podría incidir en su habilidad única de reducir el contenido de calcio de las placas arterioscleróticas8,9.

Entonces, ¿cuál es el estado actual de datos para mujeres menores de 60 años que inician TE?

Relativo al placebo, los EEC reducen la ECV en el 37% (once eventos CV menos 10.000 mujeres /año de TE)10, ACV en 11% (dos ACV menos/10.000 mujeres/año de TE)10, nuevos casos de diabetes mellitus en 12% (14 casos menos/ 10.000 mujeres/año de TE)11, fracturas óseas el 30% (56 fracturas menos/10.000 mujeres/año de TE)12, cáncer de mama en 18% (ocho cánceres de mama menos por 10.000 mujeres/año)13 y mortalidad total en 29%11 menos muertes menos/10.000 mujeres año de TE10. De forma similar al caso del calcio arterial coronario, la reducción en cáncer de mama fue el más grande (33% de reducción) y estadísticamente significante en mujeres que fueron al menos 80% adherentes con la TE (RR, 0.67; IC 95%, 0.47-0.97)13. Aunque el riesgo total para eventos de trombosis venosa (TEV) (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) es bajo con TE (ocho casos adicionales/10.000 mujeres/ año), es aún más raro en mujeres de menos de 60 años (cuatro casos adicionales/10.000 mujeres/año de TE)14. Aún no es claro si la trombosis venosa profunda reportada en el WHI fue por encima o por debajo de la rodilla. Debería enfatizarse que los riesgos de TEV de EC son similares a los de otras medicaciones comúnmente usadas3.

Como lo indican los datos anteriores, el WHI confirma 40 años de datos observacionales consistentes de que las mujeres que inician la TE cerca a la menopausia tienen una reducción significante en la mortalidad y en la ECV. Además, el WHI ha mostrado que la TE reduce el riesgo de cáncer de mama similarmente a los SERMs15 y que el riesgo en general asociado con la TE es raro3. Los riesgos en mujeres de menos de 60 años de edad que inician TE cerca de la menopausia no son mayores que el de otras medicaciones usadas para la prevención primaria de ECV en las mujeres3.

Contrario a la evidencia, algunos mantienen que la TE no debería ser usada para prevenir la ECV. En este aspecto, es importante comparar los efectos de los reductores de los lípidos con los de la TE3. En un meta-análisis de estudios controlados randomizados, se ha visto que la terapia reductora de lípidos no reduce significantemente la ECV (RR, 0.89; IC 95%, 0.69-1.09) en mujeres y no cambia la mortalidad (RR, 0.95; IC 95% 0.62-1.46)16.

Por otra parte, los reductores de lípidos más usados, las estatinas, tienen un riesgo de cáncer de mama similar del reportado por los estrógenos más las progestinas en el WHI3. Similarmente los medicamentos reductores de lípidos. La TE reduce la progresión de la arteriosclerosis subclínica medida por el grosor de la intima media de la carótida en mujeres sin evidencia clínica de enfermedad arterial coronaria CAD17. Adicionalmente, diferente a la terapia reductora de lípidos, la TE reduce el calcio de la arteria coronaria4. La progresión del grosor de la intima media de la arteria coronaria18 y el calcio de la arteria coronaria son predictivos de futuros eventos clínicos cardiovasculares.

Con el perfil de bajo riesgo y la habilidad de reducir la arteriosclerosis (incluyendo únicamente calcio), la ECV y la mortalidad total en mujeres de edad menor de 60 años, la pregunta es ahora ¿por qué persiste la resistencia a recomendar la TE como terapia preventiva de la ECV? La única razón dada por los investigadores del WHI que los efectos adversos de la TE se incrementan con la edad de las mujeres. Sin embargo, este argumento se puede hacer para todas las terapias puesto que no se ha estudiado la prevención de ECV en décadas en estudios bajo condiciones randomizadas y controlada; irónicamente, la TE ha sido una de las mayores.

La asunción hecha por los investigadores del WHI –que el inicio de la TH en mujeres jóvenes cerca de la menopausia podría resultar en un aumento de riesgo en las mujeres mientras las mujeres envejecen– es completamente insustancial y, de hecho, contradice la literatura. Por ejemplo, aun cuando la arteriosclerosis progresa usando los medicamentos reductores de lípidos, no hay evidencia de que la terapia continua con reductores lipídicos aumente los eventos mientras el paciente envejece, como los autores asumen que puede pasar con la TH. De hecho, toda la evidencia disponible indica cómo el paradigma de prevención indica todo lo opuesto: el inicio temprano de la prevención provee mayores beneficios a largo plazo. El WHI, otros estudios y los estudios observacionales demuestran tendencia significante en la reducción de eventos de ECV y mortalidad total con el tiempo, indicando beneficios con la duración de la terapia1-3.

La evidencia para el papel preventivo de la TE en mujeres posmenopáusicas es más fuerte que nunca.

El WHI no solo confirmó lo que ha sido conocido acerca de los efectos benéficos de la TE en los estudios observacionales sino que ha indicado claramente la seguridad de la TE bajo condiciones randomizadas y controladas.

Nuevos estudios como el Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) iniciado por el National Institue of Aging, que ha sido diseñado y específicamente dirigido "a la hipótesis de la iniciación temprana"1-3, promete darnos posteriores datos acerca de los efectos de TE en mujeres menopáusicas jóvenes20.

Mientras se demuestre lo contrario, las mujeres y los cuidadores de la salud pueden sentirse tranquilos de que los datos acumulados –incluyendo los del WHI– indican que la TH, en particular los EEC solos, son seguros y efectivos en la reducción del ECV y la mortalidad total en mujeres que inician la TE cerca del inicio de la menopausia.

Howard N. Hodis, MD
Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins
Professor of Cardiology
Proessor 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. 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.
2. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: making sense of the evidence. Curr Cardiovasc Risk Reports 2007; 1: 138-147.
3. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. Menopause 2007; 14: 1-14.
4. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. N Engl J Med 2007; 356: 2591-2602.
5. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, et al. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C and vitamin E. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 166-172.
6. Schmermund A, Achenbach S, Budde T, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. Circulation 2006; 113: 427-437.
7. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: beyond endorsed lipid lowering with EBT scanning (BELLES). Circulation 2005; 112: 563-571.
8. Christian RC, Harrington S, Edwards WD, Oberg AL, Fitzpatrick LA. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1062-1067.
9. Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal estrogen receptor (ER) b, but not ER a expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2713-2720.
10. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297: 1465-1477.
11. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomized trial. Diabetologia 2006; 49: 459-468.
12. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-1712.
13. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2006; 295: 1647-1657.
14. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogens in women without a uterus. Arch Intern Med 2006; 166: 772-780.
15. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125-137.

16. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. JAMA 2004; 291: 2243-2252.
17. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2001; 135: 939-953.
18. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 1998; 128: 262-269.
19. Greenland P, Labree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA 2004; 291: 210- 215.
20. Clinical trials web site, ELITE: Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (NCT00114517). Available at: http://www.clinicaltrials.gov. Accessed June 25, 2007.