Aumento del riesgo para eventos cardiovasculares y trombóticos se vieron con terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas mayores. Resultados del WISDOM

Main morbidities recorded in women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ 2007 July 11; [Epub ahead of print].

VICKERS MR, MACLENNAN AH, LAWTON B, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Las mujeres que inician o reinician la terapia combinada de estrógenos más progesterona (TEP) en un promedio de 14 años después de la menopausia están probablemente a un riesgo aumentado de Enfermedad Cardiovascular (ECV) y Tromboembolismo venoso (TEV), fue lo que encontró este estudio randomizado, controlado con placebo, doble ciego: el estudio Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM).

El estudio de TEP versus placebo y estrógenos solos (TE) versus (TEP) se programó para medir el riesgo a largo plazo y los riesgos y beneficios de la TE/TEP. El objetivo primario medido fue ECV mayor (angina inestable que requiere hospitalización, infarto del miocardio o muerte coronaria súbita), fracturas osteoporóticas y cáncer de mama. Los objetivos secundarios incluyeron otros cánceres, muerte, TEV (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar u oclusión de la vena de la retina), enfermedad cerebrovascular y demencia.

Se intentó estudiar aproximadamente 22.000 mujeres entre 50 y 69 años que usan TE (EEC 0.625 mg/d) o TEP (EEC 0.625 mg/d más 2.5/5.0 mg/d de AMP) frente a placebo por 10 años, con un seguimiento posterior de 10 años. El reclutamiento comenzó en 1999 en el Reino Unido y el 2000 en Australia y Nueva Zelanda. El estudio se cerró mientras aún se estaba en el reclutamiento, después de un promedio de solo 11.9 meses de tratamiento, cuando se reportaron en el 2002 los primeros resultados del brazo de TEP del Women's Health Initiative (WHI).

Al cerrar el estudio, 5.692 mujeres habían iniciado el tratamiento, debido a que las mujeres mayores fueron las primeras reclutadas, el promedio de edad de las participantes fue de 62.8 años (DE 4.8). El promedio del número de años desde la menopausia en todas las mujeres con útero fue de 13.8 años (DE 6.7). El promedio de número de años desde el último periodo menstrual o histerectomía con o sin ooforectomía en todas las mujeres sin útero fue de 18.5 (DE 7.5).

El total de número de eventos para todos los objetivos fue bajo porque el estudio se suspendió tempranamente. Las mujeres que tomaban TEP tenían un aumento significativo de tasa de eventos ECV mayores (7 vs. 0, $p=0.016$) y TEV (22 vs. 3, RR, 7.36; IC 95% 2.20-24.6), ($p<0.001$), comparadas con su contraparte, quienes tomaban placebo. No hubo una reducción significante en el riesgo de fractura, y tasas de eventos cerebrovasculares; cáncer de mama y otros cánceres no fueron significantemente diferentes.

Los resultados sugieren que las mujeres quienes comienzan TE/TEP en promedio 14 años después de la menopausia están en un riesgo mayor de eventos cardiovasculares y tromboembólicos. Aunque el estudio tenía solo un pequeño número de eventos y un breve período de seguimiento, parece que la terapia de estrógenos y progestágenos no se debe prescribir a mujeres mayores para prevención de ECV, establece el estudio. Se especula que la administración de TE/TEP, especialmente TEP, a mujeres mayores, con arteriosclerosis establecida, puede causar disrupción de la superficie de la placa, con adherencia plaquetaria, coágulos y posterior estrechamiento arterial. La mayoría de los eventos adversos en el WISDOM ocurrió en mujeres por encima de 68 años, muchas de las cuales tenían riesgos cardiovasculares persistentes.

Comentario. El intento del estudio WISDOM fue estudiar 22.0000 mujeres entre 50 y 69 años por un período de 10 años para establecer los beneficios a corto o largo plazo de la TE/TEP. Sin embargo, el estudio fue lento para despegar y se terminó prematuramente durante el reclutamiento en octubre del 2002, después de la publicación del WHI.

Así, al WISDOM le faltó número y tiempo de observación para sacar conclusiones firmes de sus hallazgos. Los autores dicen que la mayor lección aprendida del WISDOM fue que los estudios grandes requieren más trabajo cooperativo en el desarrollo del protocolo para asegurar el costo-efectividad al momento de su publicación[1].

El WISDOM fue similar al WHI en su metodología, pero solo fue capaza de reclutar 5.692 mujeres sanas. Esas mujeres tuvieron en promedio 63 años de edad y 14 años en promedio de menopausia para TEP y 18 años para TE. El seguimiento promedio fue de 11.9 meses (rango 7.1 meses - 19.6 meses). Similar al WHI, las mujeres con TEP tenían significantemente más angina, infarto del miocardio, muerte coronaria súbita y TEV comparadas con la del placebo. No se encontraron diferencias significantes entre los dos grupos, para ACV, cáncer, fracturas y mortalidad total.

En el reanálisis secundario del WHI los datos de riesgo de ECV por edad y años desde la menopausia, Rossouw y col.[2] encontraron un riesgo mayor en mujeres 20 años o más desde la menopausia y aquellas de 70 años de edad o mayores. En contraste, encontraron que la ECV se redujo (aunque no significante) en la TE/TEP en mujeres más jóvenes o con menos de 10 años de menopausia. Se encontró también una disminución no significativa del 30% en la mortalidad total en mujeres entre 50 y 59 años. Para aquellas con TE, 10 eventos CV menos, 2 ACV menos, y 10 muertes menos, todo por 10.000 mujeres.

Los nuevos resultados del WISDOM confirman los hallazgos del WHI: que la TE/TEP no es efectiva para la protección de la enfermedad cardiaca y la TEV en mujeres mayores, cuando se inicia en mujeres muchos años después de la menopausia.

Las mujeres jóvenes pueden tener un efecto preventivo de la TE/TEP, pero se esperan resultados concluyentes de estudios en marcha tales como The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS).

Ni el WISDOM ni el WHI estudiaron a las mujeres perimenopáusicas generalmente sanas o en la menopausia temprana con síntomas vasomotores moderados o severos para quienes las bajas dosis de TE/TEP permanecen como el tratamiento ideal.

Sin embargo, el reanálisis del WHI[2] sugiere que para mujeres más jóvenes, de 60 años o cerca de la menopausia, la TE y TEP, en particular TE, parece ser segura.

JoAnn V. Pinkerton, MD
Director, Midlife Health
Professor of Obstetrics and Gynecology
University of Virginia Health System
Charlottesville, VA
Member, NAMS Board of Trustees
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. Vickers MR, Martin J, Meade TW, for the WISDOM study team. The women's international study of longduration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomized controlled trial. *BMC Women's Health* 2007; 7: 2.

2. 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.