4. Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronico acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 712-713.
5. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336: 813-816.
6. Black C. Fosamax is linked to heart ailment. *Seattle Post-Intelligencer* April 28, 2008. http://seattlepi.nwsource.com/health/360903_bonedrug2 html. Accessed June 2, 2008.
7. Boyd A. Osteoporosis drug fosamax doubles atrial fibrillation risk. April 29, 2008. http://www.efluxmedia.com/news_Osteoporosis_Drug_Fosamax_Doubles_Atrial_Fibrillation_Risk_16946.html. Accessed June 2, 2008.
8. Stiles S. Osteoporosis drug promotes atrial fibrillation in population-based study. *Heartwire* April 30, 2008. www.medscape.com/viewarticle/573743. Accessed June 2, 2008.

MENOPAUSIA AL DÍA

El ácido fólico y las vitaminas B no disminuyen los eventos cardiovasculares en las mujeres

Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. JAMA 2008; 299: 2027-2036.

ALBERT CM, COOK NR, GAZIANO JM, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Los suplementos de ácido fólico y vitaminas B no disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares importantes en mujeres en alto riesgo de esos eventos, aunque ellos bajen los niveles de homocisteína, fueron los hallazgos del estudio Women's antioxidant and Folic Acid Cardiovascular. El estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo (RCT), fue realizado en Boston y evaluó si la combinación de suplementos de ácido fólico (2.5 mg/d), vitamina B6 (50 mg/d) y vitamina B12 (1mg/d) reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres en riesgo alto en un período de 7.3 años de seguimiento. El estudio comenzó en 1988 cuando los componentes de vitamina B se agregaron al estudio Women's Antioxidant Cardiovascular y 5.442 mujeres se randomizaron a recibir ácido fólico y vitaminas B (n 2.721) o apareadas con placebo (n 2.721).

Las mujeres tenían 40 años o más de edad (promedio 62 años) y tenían historia de enfermedad cardiovascular (ECV; 64.2% de las participantes) o al menos tres factores de riesgo cardiovascular. ECV se definió como infarto del miocardio, IM, apoplejía, ACV, revascularización coronaria o periférica, angina de pecho o ataque isquémico transitorio. Los factores de riesgo fueron hipertensión, colesterol alto, diabetes, historia familiar de IM prematuro, obesidad y fumar cigarrillo. El resultado primario medido fue una combinación de objetivos de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los objetivos secundarios fueron los componentes individuales de eventos totales de IM, ACV y enfermedad cardíaca coronaria, ECC (IM, revascularización coronaria y muerte por ECC).

Durante los 7.3 años hubo una incidencia similar de eventos CV entre los grupos, con 406 mujeres en el grupo de tratamiento y 390 en el grupo placebo que experimentaron al menos un evento (226.9/10.000 personas al año frente a 219.2710.000 personas al año; RR, 1.03, IC 95%, 0.90-1.19; p=0.65). Hubo riesgo similar entre los grupos para los objetivos secundarios de IM, ACV y mortalidad por ECV.

Comentario: Los efectos nulos del complejo de vitaminas B y ácido fólico de reducir los eventos CV a pesar de bajar significantemente los niveles de homocisteína en este trabajo RCT bien hecho de 7.3 años que reclutó mujeres en alto riesgo, pueden ser uno de varios. Los hallazgos son idénticos a los vistos en el estudio Heart Prevention Evaluation, el estudio No-

ruego de vitamina y el Vitamin Intervention for Stroke Prevention, entre otros (que enrolaron principalmente hombres), aunque la terapia tiene éxito en la reducción de los niveles de homocisteína.

Numerosos estudios epidemiológicos observacionales han confirmado que los niveles altos de homocisteína son un factor predictor de riesgo cardiovascular. Por lo tanto la lógica, con fallas tan frecuentes en predecir las respuestas a las terapias, sugiere que el complejo ácido fólico-vitamina B dirigido a reducir la homocisteína debería bajar los eventos significativamente.

De acuerdo; ha habido muchos marcadores asociados con ECV, que, moderados, han sido inútiles. Por ejemplo el colector de alta densidad HDL-C, bajo, ha sido un fuerte predictor de riesgo pero, a pesar de décadas de tratar de bajar la ECV elevando el HDL-C, hemos hecho poco progreso y el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III no ha dado metas específicas de HDL-C. Hay varias terapias, tales como la fenitonina, los estrógenos orales y la torcetrapib, que aumentan el HDL-C, pero no han demostrado ser cardioprotectoras. Dietas muy bajas en grasas y probucol bajan y tienen efectos positivos sobre la aterioesclerosis. Las estatinas, fibratos y niacina, todos, similarmente, reducen eventos clínicos en estudios de monoterapias, pero cada uno tiene diferentes efectos en el aumento de HDL-C. De forma similar, vitaminas antioxidantes han fallado en impactar la ECV, a pesar del hecho que la oxidación es parte de la aterogénesis.

Puede ser que la respuesta radique en por qué los pacientes con homocisteína elevada están en riesgo de ECV. Nunca han sido definitivamente aceptadas las razones que explican los riesgos de ECV vistos en pacientes con homocisteína alta. ¿La homocisteína es la culpable de la aterogenicidad o simplemente es un marcador de otro proceso patológico? Se ha propuesto que la homocisteína es simplemente un indicativo de daño de la función renal, un riesgo mayor de ECV, y tal vez el tratamiento debe ser dirigido al riñón y no a la homocisteína por sí.

Otros han descrito una importante relación entre la producción y función de HDL (apoA-I); tal vez los tratamientos deban moverse en esa dirección. Nosotros simplemente no podemos contestar estas preguntas en el momento.

La verdad es que realmente nosotros no somos tan inteligentes como pensamos; consideramos unos riesgos cardiovasculares, pero hemos fallado en descubrir otros. Es especulativo, al menos, predecir cuál manipulación terapéutica o qué factor de riesgo dado van a hacer que estos sean sujetos de estudios apropiadamente hechos, prospectivos y ciegos.

Tomó muchos años para que la homocisteína fuera aceptada como un factor de riesgo y tomó una década de excelentes estudios clínicos para probar que tratamientos con vitamina B y ácido fólico no están justificados. Como es usual, los datos previos fueron en estudios en hombres, pero ahora tenemos las respuestas en las mujeres. Por lo tanto, si la vitamina B y el ácido fólico son negativos, el tamizaje de pacientes con ensayos costosos de homocisteína y el seguimiento de sus niveles no está justificado. Por otra parte, el dinero gastado en terapia de vitamina puede ser dirigido a terapias probadas, incluyendo dietas balanceadas que incluyan estos suplementos.

Thomas Dayspring, MD, FACP
Clinical Assistant Professor of Medicine
University of Medicine and Dentistry of New Jersey
New Jersey Medical School
Director, North Jersey Institute of Menopausal Lipidology
Wayne, NJ
Credentialed NAMS Menopause Practitioner