

Nuevos datos del estudio KEEPS sobre terapia hormonal y arteriosclerosis

Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* July 29, 2014. [Epub ahead of print]

A pesar de que mejoran algunos marcadores de riesgo de ECV, 4 años de terapia hormonal temprana no afectan el progreso de la arterioesclerosis

HARMAN SM, BLACK DM, NAFTOLIN F, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Resumen. Con el fin de determinar el efecto de la iniciación posmenopáusica temprana de la terapia hormonal (TH) en la progresión de la aterosclerosis y factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (ECV), los investigadores del estudio Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) reclutaron a mujeres posmenopáusicas sanas (42-58 años de edad) y entre los 6 y 36 meses desde su última menstruación sin eventos previos de ECV y con una puntuación de calcio en las arterias coronarias (CAC) por debajo de 50 unidades Agatston. Ellas recibieron 0.45 mg de estrógenos orales equinos conjugados (EEC) o 50 mcg/d de 17 β -estradiol transdérmico, cada uno con 200 mg de progesterona por vía oral durante 12 días al mes, o placebo durante 48 meses.

El criterio de valoración principal de este ensayo aleatorio y controlado fue el cambio anual del grosor de la íntima-media (CIMT) de la arteria carótida. En 727 mujeres, el 89.3% tenía al menos una prueba de seguimiento de la CIMT, y el 79.8% tiene una prueba CIMT después de 48 meses. Los aumentos en las puntuaciones medias de la CIMT y CAC fueron similares en todos los grupos. No hubo cambios observados en la presión arterial con EEC ó 17 β -estradiol transdérmico. Con EEC, los niveles de colesterol de lipoproteína de baja y de alta densidad mejoraron, y la proteína C-reactiva, los triglicéridos y la globulina fijadora de hormonas sexuales (pero no la interleucina-6) se incrementaron. Con 17 β -estradiol, la resistencia a la insulina disminuyó. Un inesperado sangrado uterino fue tres o cuatro veces mayor en los grupos de TH en comparación con el placebo.

Comentario 1. La justificación para el KEEPS es que si la TH en la menopausia se inicia precozmente puede reducir las enfermedades cardiovasculares, apoyando la hipótesis y la importancia del tiempo o momento de inicio como un modificador de los resultados de la enfermedad. Esta teoría ha sido apoyada por grandes estudios observacionales de los efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo de ECV y los beneficios de la terapia hormonal temprana en primates y roedores. Además, los datos de los análisis de subconjunto de la Women's Health Initiative (WHI) apoyan la tendencia de reducción de las enfermedades cardiovasculares. La edad media en este estudio fue de 52,7 años, que es sustancialmente más baja que la cohorte completa del WHI. Los cambios en los factores de riesgo, presión arterial, colesterol, triglicéridos, resistencia a la insulina, la CIMT y CAC son reportados en el estudio. Menos del 13% de las participantes tenían puntuaciones CAC al inicio del estudio, y la mayoría fue entre 0 y 10. Cuatro por ciento tenía puntajes de CAC mayores de 10, y mujeres con puntuaciones superiores a 50 fueron excluidas del estudio.

Las mujeres que tenían un puntaje previo de CAC tenían más tendencia a progresar.

En comparación con el placebo, tanto los estrógenos transdérmicos como grupos de orales mostraron un menor número de mujeres en que las puntuaciones aumentaron. Esto apoya la hipótesis del tiempo, ya que sugiere, pero no prueba, que el estrógeno puede proteger contra un aumento en los puntajes de CAC de las mujeres de alto riesgo. Los autores proporcionan una excelente discusión de por qué no se

encontró un efecto aparente de TH en CINT. Debido a que los números eran pequeños, los resultados no son estadísticamente significativos. Los resultados son consistentes con los de seguimiento CACs del WHI. Los criterios de selección del KEEPS han minimizado la posibilidad de observar los efectos del tratamiento durante la duración limitada del estudio. Se requerirá un estudio adicional, con mayor tiempo de seguimiento, para mostrar significatividad estadística.

Marla Shapiro, MDCM, CCFP, MHSc, FRCP(C),
FCFP, NCMP

Associate Professor Department of Family and
Community Medicine University of Toronto,
Toronto, Ontario, Canada

Comentario 2. El KEEPS es el último ensayo aleatorio y controlado para evaluar el efecto de la TH posmenopáusica en ECV en este caso, en el desarrollo o la progresión de la aterosclerosis. KEEPS es único en la evaluación de la hipótesis de ventana de oportunidad para TH para ver si suministrándolo al principio del período posmenopáusico disminuye la atero-esclerosis.

Los resultados muestran que cuatro años de TH no afectaron la progresión de la aterosclerosis, a pesar de que algunos marcadores de

riesgo de ECV mejoraron. Los resultados también mostraron una reducción sustancial en los síntomas vasomotores, como los sofocos y los sudores nocturnos, así como algunas mejoras en la densidad mineral ósea. El ensayo no fue diseñado para evaluar los efectos sobre los resultados clínicos, como ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares o muerte cardiovascular.

Desde la perspectiva de un cardiólogo, estos resultados no son sorprendentes. Los cambios de biomarcadores característicos observados en los ensayos anteriores de la TH también se observaron en este estudio. No es sorprendente que los efectos sobre la CINT fueran nulos en esta población de mujeres jóvenes, que tendrían muy pequeñas CINT de todos modos. Y aunque este estudio no fue diseñado para los resultados cardiovasculares duros, el bajo nivel de los eventos adversos y la aparente seguridad de la terapia son reconfortantes.

Karol E. Watson, MD, PhD
Professor of Medicine/Cardiology
Co-director, UCLA Program in Preventive
Cardiology Director,
UCLA Barbra Streisand Women's Heart
Health Program
Los Angeles, California