## Un estudio muestra aumento de riesgo cardiovascular y muerte por ACV en el primer año después de suspender la terapia

### *El riesgo es marcadamente elevado en mujeres menores de 60 años cuando suspenden la TH*

*MIKKOLA TS, TUOMIKOSKI P, LYYTINEN H, ET AL.*

*Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy [published online ahead of print September 28, 2015]. J Clin Endocrinol Metab*


## Resumen

Las guías actuales recomiendan que la terapia hormonal (TH) se debe utilizar solo en las mujeres recientemente menopáusicas para síntomas vasomotores moderados a severos (VMS) por el menor tiempo posible. Basándose en los resultados de los ensayos clínicos recientes y sobre las directrices, un número creciente de mujeres eligen suspender la TH o se les recomienda interrumpirla. No está claro cómo la abstinencia aguda de la TH afecta el riesgo cardiovascular.

El estrógeno tiene efectos cardiovasculares directos, incluidos los efectos rápidos sobre la vasodilatación y la presión arterial, no solo a través de las fluctuaciones en los niveles circulantes de estrógenos durante el ciclo menstrual, sino también durante la administración de suplementos de estrógenos. Un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares se ha demostrado en ensayos de prevención secundaria con inicio de la TH.

Para saber si existe riesgo de muerte cardiaca o un derrame cerebral después de la interrupción de la TH, un grupo de investigadores finlandeses estudió a 332.202 mujeres que suspendieron la TH posmenopáusica entre 1994 y 2009, con seguimiento a partir de la fecha de la suspensión a la muerte de una causa cardiaca (n = 3177) o un accidente cerebrovascular (n = 1.952) o hasta el final de 2009. El número de muertes, obtenido del National Cause of Death Register, se comparó con el número esperado de muertes en la edad estandarizada de la población de referencia. La media de la exposición a TH fue de 6,2 ± 6,0 (SD) años; el seguimiento medio tras la suspensión fue de 5,5 ± 3,8 (SD) años. Un subanálisis comparó a quienes suspendieron TH con las usuarias de TH.

En el primer año después del tratamiento, el riesgo de muerte cardíaca fue significativamente elevado (tasa de mortalidad estandarizada [SMR], 1,26; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,16 a 1,37; p < 0,05), mientras que el seguimiento después de un año mostró reducción del riesgo (SMR, 0,75; IC del 95%, 0,72-0,78). El riesgo de accidente cerebrovascular en el primer año después del tratamiento se incrementó (SMR, 1,63; IC del 95%, 1,47-1,79; p <0,05), pero el seguimiento después de un año demostró una reducción de dicho riesgo (SMR, 0,89; IC del 95%, 0,85-0,94). La elevación del riesgo de muerte cardíaca (SMR, 2,30; IC del 95%, 2,12-2,50) y accidente cerebrovascular (SMR, 2,52; IC del 95%, 2,28-2,77) era aún mayor si se comparaba con las usuarias de TH.

Un patrón de riesgo similar se detectó cuando las mujeres fueron estratificadas por edad al inicio de la TH o en la interrupción. El riesgo de mortalidad cardiaca fue elevado en las mujeres que suspendieron la TH en edades menores de 60 años, pero no en las mujeres mayores de 60 años y más (SMR, 1,94; IC del 95%, 1,51-2,48).

Los investigadores dicen que los hallazgos cuestionan la seguridad de la interrupción anual para evaluar si una mujer podía arreglárselas sin TH y que se necesitan estudios que comparen la

seguridad cardiovascular de interrupción inmediata versus interrupción TH gradual.

**Comentario**. Los más nuevos hallazgos de Mikkola et al. son los más grandes (un estudio nacional llevado a cabo por más de 15 años con 2 millones de años de seguimiento) y los datos más sólidos hasta la fecha confirman que la mortalidad cardiovascular, la enfermedad cardíaca coronaria y la mortalidad por accidente cerebrovascular aumentan significativamente después de suspender la terapia hormonal (TH). Estos datos se derivan de un Registro Nacional de Mortalidad de todas las muertes en Finlandia y en el que el 30% de las causas de muerte son confirmadas por autopsia. Como consecuencia de detener la TH, varios estudios muestran aumentos en riesgos para la salud que tienen los resultados de mortalidad sustanciales tales como fracturas de cadera y son confirmados por estos hallazgos recientes.[1]

Es importante destacar que estos nuevos hallazgos añaden la dimensión final para entender el efecto beneficioso de la TH sobre la mortalidad en las mujeres posmenopáusicas que inician la TH en la posmenopausia temprana y/o cuando la edad es menor de 60 años. De hecho, estos nuevos hallazgos muestran que el mayor daño a las mujeres que dejan la TH es a aquellas que iniciaron o detuvieron la TH en edades menores de 60 años, tanto si utilizaban TH a corto plazo (menos de 5 años) como a largo plazo (5 o más años). Aún más revelador es el hallazgo de que en comparación con las que se siguieron utilizando TH, las mujeres que dejaron de usarla habían aumentado la mortalidad cardiovascular en el primer año de la suspensión y esta continuó más allá del primer año de detención, lo que indica que tanto a corto plazo como a largo plazo hay efectos de la interrupción de TH sobre la mortalidad.

Las líneas de evidencia publicada confirma que la TH reduce la mortalidad cardiovascular más que cualquier otra terapia de prevención primaria en uso hoy en día: 1) TH dentro de los 10 años de la menopausia y/o cuando la edad es menor de 60 años reduce la mortalidad; 2) evitar TH resulta en exceso de mortalidad; y 3) detener la TH está asociado con la mortalidad cardíaca y el accidente cerebrovascular.

En la primera línea de la evidencia, los estudios observacionales muestran consistentemente que las mujeres que eligen TH han reducido la mortalidad en relación con las mujeres que no usan TH. De acuerdo con estos estudios de observación a largo plazo ha habido ensayos aleatorios en los que las mujeres que tienen menos de 60 años y/o menos de 10 años desde la menopausia (similar a las poblaciones de observación) cuando se asignaron al azar a TH versus placebo mostraron una reducción en la mortalidad total. En un meta-análisis de 30 ensayos controlados aleatorios con 119.118 mujeres-años de seguimiento, una reducción significativa del 39% en la mortalidad total (hazard ratio [HR], 0,61; 95% intervalo de confianza [IC], desde 0,30 hasta 0,95) se muestra en las mujeres que fueron en promedio de edad de 54 años cuando se asignaron al azar a TH en relación con placebo.[2]

Datos de los resultados de mortalidad de tres ensayos grandes de TH, el estudio Women's Health Initiative (WHI) y el estudio the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) son consistentes con el meta-análisis que examina los efectos de la TH posmenopáusica sobre la mortalidad. Tanto el WHI de estrógenos conjugados (CE) más acetato de medroxiprogesterona (MPA) (HR, 0,69; IC del 95%, 0,44-1,07) como el de estrógenos solos WHI-CE (HR, 0,71; IC del 95%, 0,46-1,11) mostraron una reducción del 30% en la mortalidad total en mujeres de menos de 60 años y/o menos de 10 años desde la menopausia cuando se asignaron al azar a HT en relación con placebo.[3] Cuando se combinaron los datos de ambos estudios del WHI, la reducción de la mortalidad se redujo significativamente 30 % (HR, 0,70; IC del 95%, 0,51 a 0,96) en aquellas mujeres asignadas al azar a TH en relación con el placebo. En el DOPS, las mujeres tenían en promedio 50 años de edad y fueron 7 meses después de la menopausia cuando se asignaron al azar.[4] Después de 10 años de TH de aleatorizado, las mujeres tenían un 43% (HR, 0,57; IC del 95%, 0,30-1,08) de reducción de la mortalidad en relación con un grupo de control, con una reducción persistente de la mortalidad del 34% (HR, 0,66; IC del 95%, 0,41-1,08) después de 16 años de seguimiento total. Del mismo modo, después de 13 años de

seguimiento acumulado en los ensayos de WHI, la reducción de la mortalidad total fue de 12% (HR, 0,88; IC del 95%, 0,70-1,11) y 22% (HR, 0,78; IC del 95%, 0,59-1,03 ) en las mujeres con edades menores de 60 años que fueron aleatorizadas inicialmente a la CE más MPA (intervención media de 5,6 años y 7,4 años de posensayo de seguimiento) y CE solo (intervención media de 7,2 años y 5,8 años de la posprueba seguimiento), respectivamente, en relación con placebo.[5]

La convergencia de las pruebas de que la TH reduce la mortalidad total se deriva de un análisis bayesiano de ocho estudios observacionales prospectivos (212.717 mujeres siguieron a 2.935.495 mujeres-año en un rango de 6-22 años) y 19 ensayos controlados aleatorios (edad de mujeres, 54.5 años promedio aleatorizadas para 1-6,8 años y seguidas por 83.043 años-mujer) .[6] La mortalidad total fue del 22% (HR, 0,78; IC del 95%, 0,69-0,90), significativamente menor en las usuarias de TH que en las no usuarias en los estudios observacionales y redujo significativamente 27 % (HR, 0,73; IC del 95%, 0,52-0,96) en los ensayos controlados aleatorios; con estudios observacionales y ensayos aleatorios controlados combinados, la mortalidad total se redujo significativamente un 28% (HR, 0,72; IC del 95%, 0,62-0,82).

En la segunda línea de evidencia, se ha demostrado que evitando la terapia de estrógeno las tasas de mortalidad se afectan adversamente entre las mujeres histerectomizadas de edades menores de 60 años. La aplicación de una fórmula que relaciona la mortalidad en mujeres histerectomizadas asignados a placebo en el WHI y toda la población de mujeres estadounidenses comparables, se ha estimado que en un período de 10 años desde 2002, un mínimo de 18.601 y un máximo de 91.610 mujeres posmenopáusicas murieron prematuramente debido a evitar la TE.[7] Estos análisis se basaron en los datos de los ensayos más grandes, aleatorizados controlados del WHI y ahora se confirman los datos de mortalidad de la población más grandes y completos de Mikkola y asociados.

En la tercera línea de la evidencia de Mikkola y sus colegas, la demostración de la detención de un tratamiento (es decir, TH) con la muerte resultante es inaudita en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. El mecanismo de tal relación no está claro, pero la rapidez de la muerte después de suspender la TH sugiere al menos dos mecanismos no genómicos bien entendidos. El primero es la retirada inmediata de TH que conduce a la disminución de la producción de NO, lo que resulta en vasoconstricción reactiva de las arterias que conduce a la muerte cardíaca y accidente cerebrovascular. El segundo es el rápido aumento y la exposición continuada del sistema vascular a los procesos inflamatorios activados vistos con la menopausia y normalizados con la TH. Este proceso inflamatorio tiene implicaciones para eventos agudos resultantes de rotura de de las placas susceptibles subyacentes y la inducción a largo plazo de la aterosclerosis a través de la activación de los procesos inflamatorios aterogénicos.

Evitar o detener la TH con el consiguiente aumento de la mortalidad se deriva axiomáticamente de la larga data y hallazgos consistentes de que la TH reduce la mortalidad cuando se inicia en las mujeres menores de 60 años y/o en las proximidades de la menopausia. El aumento inexplicable sexo específico en las tasas de mortalidad femenina en el 42,8% de los condados de Estados Unidos (vs mortalidad masculina que se alzaban en sólo el 3% de los condados de Estados Unidos en el mismo período de tiempo), a pesar de aumentar los gastos de salud, probablemente como resultado de la caída en picada de la utilización de TH en los Estados Unidos después de que el primer informe del WHI de 2002, como las tres líneas de evidencia que apoyan la reducción de la mortalidad con indicación de TH.[8]

La evidencia de un efecto beneficioso en la enfermedad cardiovascular de la TH iniciada poco después de la menopausia se apoya en los datos acumulados.

Howard N. Hodis, MD
Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins Professor of Cardiology
Professor of Medicine and Preventive Medicine
Professor of Molecular Pharmacology and Toxicology

## Referencias


1. Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. Menopause. 2011;18(11):1172-1177.
2. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med. 2004;19(7):791-804.
3. 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(13):1465-1477.
4. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trials. BMJ. 2012;345:e6409.
5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013;310(13):1353-1368.
6. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. Am J Med. 2009; 122(11):1016-1022.
7. Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. Am J Public Health. 2013;103(9):1583-1588.
8. Kindig DA, Cheng ER. Even as mortality fell in most US counties, female mortality nonetheless rose in 42.8 percent of counties from 1992 to 2006. Health Aff (Millwood). 2013;32(3):451-458.