El momento es todo: efectos de la terapia hormonal en la arterioesclerosis

Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. N Engl J Med. 2016;374(13):1221-1231.

HODIS HN, MACK WJ, HENDERSON VW, ET AL; ELITE RESEARCH GROUP.

Resumen. Los datos han demostrado que la terapia hormonal con estrógenos (TH) se asocia con efectos beneficiosos cardiovasculares cuando el tratamiento se inicia cerca de la aparición de la menopausia, pero no cuando se inicia más tarde.

El estudio The Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol (ELITE) realizado por Hodis y sus colegas probó si los efectos cardiovasculares de la terapia hormonal posmenopáusica variaban con el momento de inicio del tratamiento (la hipótesis del tiempo).

Las mujeres posmenopáusicas (N = 643) sin enfermedad cardiovascular fueron estratificadas de acuerdo con el tiempo transcurrido desde la menopausia (menos de 6 años [posmenopausia precoz] o 10 años o más [posmenopausia tardía]). La edad mediana de al inicio del estudio era de 55,4 años en el grupo de la menopausia temprana y 63,0 años en el grupo de posmenopausia tardía.

Las mujeres fueron asignadas al azar para recibir estradiol (1 mg/día) o placebo. También las mujeres con útero recibieron progesterona (45 mg) o gel vaginal de placebo.

El grosor de la intima media (CIMT) de la arteria carótida se midió al inicio y cada 6 meses. La aterosclerosis de las arterias coronarias se midió mediante tomografía computarizada (TC) al finalizar el estudio.[4]

Después de una mediana de 5 años, el efecto de estradiol con o sin progesterona, sobre la progresión de CIMT, difería entre los grupos de la posmenopausia temprana y la tardía (P = 0,007).

En las mujeres que tenían menos de 6 años después de la menopausia en el momento de la aleatorización, el CIMT medio aumentó en 0,0078 mm por año en el grupo placebo frente a 0,0044 mm por año en el grupo de HT (P = 0,008).

Pero en la menopausia las mujeres que tenían 10 o más años anteriores al momento de la asignación al azar, las tasas de progresión de CIMT en los grupos HT y placebo fueron similares (P = 0,29).

Otros parámetros de las arterias coronarias CT no difirieron significativamente entre el HT y los grupos de placebo, independientemente de la edad.

Comentario. Como profesionales encargados de la atención de las mujeres que pasan por la transición de la menopausia y más allá, es nuestra responsabilidad mantenernos al día y proporcionar información precisa y recomendaciones basadas en la ciencia actual a los pacientes y compañeros. Este artículo de Hodis y asociados proporciona datos adicionales para apoyar la hipótesis del tiempo que ha surgido del análisis de subconjuntos del Women's Health Initiative (WHI) y ha proporcionado orientación clínica informativa para el uso de la TH en los últimos años.

ELITE proporciona evidencia importante de corregir la selección de los pacientes, sobre todo debido a su proximidad a la aparición de la menopausia; es fundamental para cumplir con los objetivos de seguridad y reducción de los síntomas y de alcanzar un equilibrio riesgo-beneficio positivo.

Completé mi residencia en la década de 1990, un momento en que la enseñanza estándar a residentes OB/GIN era: «TH previene las enfermedades del corazón y es bueno para todos». De pronto, con la primera publicación de los datos del WHI, el mensaje en la comunidad era «TH no es bueno para nadie».

La atención se centró en el temor de posibles eventos adversos graves, y la importancia de ver la gestión de la menopausia desde una perspectiva totalmente nueva, aceptando al mismo tiempo que algunas de las creencias comunes y prácticas clínicas a menudo se basaron en estudios no aleatorizados, observacionales.

Los científicos, los médicos y las sociedades médicas necesitan entender mejor el papel potencial de la TH, incluyendo los riesgos y beneficios, para cada mujer en particular.

Una mirada más cercana a poblaciones de mujeres dentro de la WHI demostró un menor número de eventos cardíacos cuando la TH se inició a principios de la menopausia.[1] Wild y sus colegas mostraron en un análisis de los datos del WHI que la preexistencia de síndrome metabólico fue predictiva de eventos cardiovasculares.[2]

La eficacia de los estrógenos para el alivio de los síntomas de la menopausia ha sido bien establecida, y en los años desde que los datos de la WHI fueron publicados por primera vez, hemos aprendido que algo no funciona bien. Cuando nos enfrentamos a la gran cantidad de pacientes a quienes se les ha dicho que deben ser temerosos y evitar el estrógeno a toda costa, información reciente de un análisis adicional de datos del WHI, el estudio Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS),[3] y ahora ELITE, nos han dado más herramientas para usar en el asesoramiento de nuestros pacientes.

ELITE fue diseñado para investigar más a fondo la hipótesis de sincronización y la reducción demostrada en un marcador sustituto importante para ECV; midió la CIMT cada 6 meses durante la duración del estudio de 30 meses.[5]

Con la confirmación de que la progresión de la aterosclerosis fue más lenta en mujeres en la posmenopausia temprana que estaban con estrógeno por vía oral versus placebo, creo que podemos estar aún más cómodos con el apoyo a la seguridad de la TH para nuestros pacientes, cuando se indique, si se comienza en la menopausia temprana.

Consistente con la hipótesis del tiempo, este beneficio se pierde en las mujeres que comenzaron la TH varios años después de la aparición de la menopausia. Y tal vez la historia es lo suficientemente avanzada para continuar la búsqueda de evidencia del papel que la TH podría desempeñar en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares, además de su uso para la reducción de los síntomas.

Los estrógenos administrados por las razones correctas en el paciente correcto parecen ser muy beneficiosos, aun si se continúa hasta de la menopausia tardía. Los estrógenos administrados por las razones equivocadas (prevención secundaria) y en el paciente equivocado (nuevo comienzo en la menopausia tardía, con el síndrome metabólico existente) parecen ser potencialmente dañinos.

Como practicante de menopausia certificada por la NAMS en la primera línea, estoy agradecido por la investigación que proporciona datos en curso para la atención clínica de referencia, y mi misión es que todas las mujeres sean capaces de entender y decidir si desean utilizar la TH basada en la evidencia de opciones de tratamiento.

L. Bitner, MD, NCMP
Medical Director of Midlife
and Menopause Health Services
Spectrum Medical Diana Group
Assistant Professor
Michigan State University
College of Human Medicine Grand Rapids, MI

Referencias

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy post menopause women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
2. Wild RA, Wu C, Curb JD, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative Randomized clinical trials. *Menopause*. 2013;20(3): 254-260.
3. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2005;8(1):3-12.