

## Expertos Invitados

### ● LA DEPRESION AFECTA NEGATIVAMENTE LA EVOLUCION DE LOS PACIENTES CARDIACOS



**Dra. Ingrid Connerney**

Directora, Department of Clinical Effectiveness, University of Maryland Medical Center. Profesora Adjunta, Department of Surgery, University of Maryland Medicine.

Ultimo trabajo publicado: *Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study*, The Lancet 358(9295):1766-1771, 2001

Baltimore, EE.UU. (**especial para SIIC**)

En una entrevista concedida al **doctor Mario Marzilli**, la **doctora Ingrid Connerney** presentó los resultados de su estudio sobre el papel de la depresión en la evolución de los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria. La experta advirtió que *"se considera que la depresión es una reacción comprensible e inevitable frente a las circunstancias graves que acompañan a la cirugía, y en consecuencia no siempre se la trata"*. El **doctor Marzilli** es Director de Cardiología Invasiva y Profesor Asociado de Medicina en el Departamento de Cardiología de la Universidad de Pisa, en Italia, y Columnista Experto de **SIIC**. Ha publicado el trabajo *"Reducción del daño miocárdico en el infarto agudo de miocardio"* (<http://www.siicsalud.com/des/des022/01316009.htm>).

La **doctora Connerney** demostró, en su investigación, que la depresión predice el riesgo de muerte y de nuevas internaciones por causas cardíacas en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con injerto.

El trabajo, explicó la investigadora, incluyó a 207 hombres y 102 mujeres que fueron seguidos durante un año después de la intervención. Antes de su alta hospitalaria, se evaluó en cada caso la presencia de síntomas de depresión. Durante el seguimiento se registraron las internaciones por angina o insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, paro cardíaco o intervenciones quirúrgicas cardíacas, y la mortalidad por causas relacionadas.

El 20% de los pacientes cumplían inicialmente con los criterios diagnósticos de depresión. En este grupo, el 17% presentó un episodio cardíaco posterior, en comparación con el 10% de los pacientes que inicialmente no manifestaban síntomas de la alteración psiquiátrica.

La **doctora Connerney** explicó estos hallazgos en su diálogo con **SIIC**. La experta es autora de numerosos trabajos de investigación publicados en revistas como The Lancet.

**SIIC: Doctora Connerney, ¿qué observaciones existían, previas a su estudio, sobre la relación entre la enfermedad coronaria y la depresión?**

Dra. Ingrid Connerney: Los resultados de los estudios prospectivos realizados en la comunidad han mostrado que la depresión influye en la mortalidad por causas cardíacas.

La depresión después de un infarto de miocardio o de la cateterización cardíaca eleva el riesgo de episodios de tipo cardíaco en dos a cuatro veces, independientemente de las variables estándar de gravedad de la enfermedad, y es un predictor importante de la mortalidad cardíaca a los seis meses, y después de cinco a diez años de seguimiento.

**SIIC: ¿Cómo se evaluó la presencia de depresión en este grupo? ¿Podría describir los cuestionarios que se utilizaron con este fin?**

I.C.: Utilizamos dos instrumentos estandarizados para evaluar la depresión. El primero era una versión modificada del *US National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule (DIS)*, que brinda un diagnóstico confiable, y del criterio psiquiátrico del *Diagnostic and Statistical Manual-IV (DSMIV)* para la depresión mayor. Este esquema modificado nos permitió hacer el diagnóstico basándonos en el estado del paciente en los primeros días después de la cirugía, en lugar de esperar el período habitual, de dos semanas. Después de la entrevista en la cual se aplicó el DIS, se evaluó a cada paciente con el *Beck Depression Inventory (BDI)* de 21 ítems.

**SIIC: ¿Presentaban depresión estos pacientes antes de la cirugía?**

I.C.: Nosotros entrevistamos a los pacientes inmediatamente antes del alta (cuatro a diez días después de la cirugía), y no realizamos ninguna evaluación de la depresión antes de la intervención quirúrgica. Sin embargo, investigamos los antecedentes de depresión, pero lo hicimos al mismo tiempo que la entrevista del DIS, y por lo tanto también antes de la salida del hospital.

A pesar de todo esto, yo creo que la ansiedad podría interactuar estrechamente con la depresión antes del alta, y planeamos realizar una evaluación antes de la cirugía en nuestro próximo estudio.

**SIIC: ¿Qué trastornos de la personalidad se identificaron en estos pacientes?**

I.C.: Solamente evaluamos la presencia de depresión mayor con la entrevista del DIS. En el 20% de nuestros pacientes (63 de un total de 309) se identificaron trastornos de depresión mayor antes del alta.

Además, utilizamos un puntaje de síntomas de 10 o más en el cuestionario del BDI para indicar la presencia de sintomatología depresiva. 87 de los 309 pacientes (el 28%) cumplían los criterios de la sintomatología depresiva.

**SIIC: ¿El valor predictivo fue significativo aún después de considerar la influencia de los factores de confusión?**

I.C.: Los pacientes que cumplían con los criterios del DSMIV modificado para la depresión mayor en el hospital tenían más del doble de probabilidades de morir o de ser reingresados por causas cardíacas en los 12 meses siguientes al alta hospitalaria, en comparación con aquellos que no padecían este trastorno. Este resultado se mantuvo después de controlar la influencia de otras variables.

Probamos muchas variables. Aquellas que se asociaban significativamente en los análisis de una variable con la depresión (como el número de vasos o válvulas afectados o la reoperación, el grupo de acuerdo con la clasificación de la NYHA, y la permanencia hospitalaria posoperatoria) o con los episodios cardíacos (el sexo, el hecho de vivir solo, la fracción de eyección, y el tiempo de permanencia posoperatoria), fueron utilizados en los modelos de riesgo proporcional de Cox, para asegurar el poder predictivo de la depresión, y para establecer el mejor modelo de predicción para los episodios cardíacos.

**SIIC: ¿La depresión resultó igualmente predictora en ambos sexos?**

I.C.: El sexo fue una de las variables que tuvo una asociación significativa con los episodios cardíacos. El sexo femenino resultó ser un factor predictor independiente para los mismos en los 12 meses posteriores a la cirugía de revascularización coronaria con injerto (con un riesgo 2.3 veces más elevado que el de los hombres). El 9% de los hombres y el 23% de las mujeres fallecieron o fueron ingresados por segunda vez al hospital debido a un episodio cardíaco, pero el efecto de la depresión en la aparición de éstos no fue diferente entre los sexos.

**SIIC: ¿Cómo explica la relación observada?**

I.C.: Estos resultados coinciden con los de otros trabajos, que mostraron que la depresión aumenta independientemente el riesgo de eventos adversos, en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria. La depresión puede asociarse con los cuadros cardíacos agudos y con la mortalidad mediante distintos mecanismos. Entre ellos podemos mencionar el menor cumplimiento de la prescripción médica, de los cuidados de seguimiento y de la modificación de los factores de riesgo; los cambios fisiopatológicos tales como el aumento de la frecuencia cardíaca y la reducción de su variabilidad; los efectos diferenciales en los procesos ateroscleróticos; o factores antecedentes enfermedad cardíaca.

Nosotros no evaluamos factores causales, pero sí registramos una tasa significativamente mayor de episodios ateroscleróticos durante el seguimiento entre los pacientes que habían presentado depresión mayor en el hospital.

**SIIC: ¿Cómo podrían influir estos hallazgos en las prácticas actuales?**

I.C.: Se considera que la depresión es una reacción comprensible e inevitable frente a las circunstancias graves que acompañan a una cirugía de revascularización coronaria con injerto, y en consecuencia no siempre se la trata. Los datos de nuestro estudio y de otros similares indican que, dado que la prevalencia de la depresión es de entre el 20 y el 25%, no es una consecuencia inevitable de este tipo de intervención.

Esperamos que los médicos presten una mayor atención al tratamiento de la depresión en este grupo de pacientes. Y, en vista de la fuerte relación entre la depresión y los episodios cardíacos negativos, deberán realizarse estudios en los cuales se evalúe tanto la etiología de esta relación, como la posibilidad de que el tratamiento de la depresión reduzca los episodios cardíacos después de la cirugía de revascularización coronaria.

*Los hallazgos de la doctora Connerney y su equipo demuestran que la depresión aparece con frecuencia entre los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con injerto, y que se asocia con una peor evolución. En el futuro deberán evaluarse los factores que determinan esta relación, y la forma de evitarla*

---

## LA CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA SE ASOCIA CON LA MORTALIDAD EN MUJERES

**Dr. Stephen W. Farrell**

Investigador. Cooper Institute.

Ultimo trabajo publicado: *The relation of body mass index, cardiorespiratory fitness, and all- cause mortality in women*, Obesity Research 10(6):417-423, 2002

Dallas, Texas (**especial para SIIC**)

La capacidad cardiorrespiratoria se asocia con el riesgo de mortalidad, según demostró el **doctor Stephen Farrell** en un estudio realizado en mujeres. En un diálogo con **SIIC** el investigador explicó que los beneficios de un buen estado físico incluyen **”las mejoras en las funciones inmunológicas, la reducción de la tendencia a la formación de coágulos, la mejora de la sensibilidad a la insulina, la disminución de las probabilidades de padecer hipertensión, y el aumento de la capacidad de neutralizar la formación de radicales libres.**

El equipo del **doctor Farrell** analizó la relación entre la capacidad cardiorrespiratoria, el índice de masa corporal y la mortalidad en un grupo de mujeres, cuya edad promedio inicial era de 42 años. Para ello, se realizó un seguimiento de más de 113 000 mujeres- años.

Los resultados mostraron, según informó el investigador, que la capacidad cardiorrespiratoria baja se asocia significativamente con el riesgo de muerte. La obesidad, por el contrario, no se relacionó por sí sola con la mortalidad.

El **doctor Farrell** explicó a **SIIC** estas conclusiones. Anteriormente, trabajos de su autoría fueron publicados en revistas como Obesity Research, International Journal of Obesity y Medicine and Science in Sports and Exercise.

**SIIC: Doctor Farrell, ¿cómo se evaluó a este grupo de mujeres?**

Dr. Stephen Farrell: El *Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS)* es un seguimiento epidemiológico prospectivo de pacientes que se sometieron a un examen en la Cooper Clinic de Dallas, en Texas. Las pacientes participantes de este estudio eran 9 925 mujeres, que recibieron un examen físico completo en algún momento, entre diciembre de 1970 y diciembre de 1996.

Todas ellas eran ciudadanas de los Estados Unidos, y el 98% era de raza blanca.

Esta no es una muestra al azar de la población del país. Las mujeres llegaron al centro por decisión propia o fueron derivadas por sus médicos de atención primaria. En el examen se incluyeron pruebas

de química clínica en ayunas, antecedentes de la salud personales y de la familia, electrocardiograma en reposo, peso y altura, y una prueba de esfuerzo máximo en una cinta continua.

**SIIC: ¿Cómo explica el hecho de que el índice de masa corporal, por sí solo, no se relacionase con la mortalidad?**

S.F.: En cierto modo nos sorprendió que el grupo de mujeres obesas (de índices de masa corporal superiores a 30) no mostrara un riesgo de mortalidad estadísticamente significativo. Su riesgo relativo fue de 1.58, en comparación con el grupo de peso normal. Debe notarse, sin embargo, que el riesgo relativo de 1.58 se aproximó a un significado estadístico (con un valor de p de 0.08).

Una de las razones posibles, por las cuales no vimos un riesgo mayor entre las mujeres obesas, es que, en nuestro modelo, ajustamos los datos de acuerdo con el estado de salud inicial, así como con la edad y el consumo de tabaco. Dado que algunas enfermedades como la hipertensión o la diabetes de tipo 2 son en alguna medida una consecuencia de la obesidad, el ajuste por el estado de salud inicial reduce el efecto de la obesidad sobre la mortalidad, ya que algunas de sus consecuencias se eliminan.

En un análisis separado, en el cual no ajustamos los datos según el estado de salud inicial, el riesgo relativo del grupo de obesas fue de 1.70, y fue significativo estadísticamente en comparación con el del grupo de peso normal (con un valor de p de 0.04).

**SIIC: ¿Qué mecanismo subyace a la asociación entre el estado cardiorrespiratorio y la mortalidad? ¿Se observó una relación más importante para alguna causa de muerte en particular?**

S.F.: Nosotros observamos una tendencia definida cuando comparamos a los grupos de baja, moderada y alta capacidad cardiorrespiratoria. El grupo de baja capacidad cardiorrespiratoria tenía una tendencia a mostrar un peor perfil lipídico en la sangre, una mayor presión sistólica y diastólica en reposo, y tenía mayores probabilidades de ser fumador que los grupos restantes.

La capacidad cardiorrespiratoria en niveles moderados o altos confiere además otros beneficios, que son independientes de los mencionados anteriormente. Algunos de estos beneficios son las mejoras en las funciones inmunológicas (que a su vez podrían reducir el riesgo de algunos tipos de cáncer), la reducción de la tendencia a la formación de coágulos sanguíneos, la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de las probabilidades de padecer hipertensión, el aumento de la capacidad de neutralizar la formación de radicales libres, la menor tendencia a desarrollar arritmias mortales, etcétera.

Por lo tanto, existen numerosos mecanismos por los cuales la capacidad cardiorrespiratoria puede reducir la mortalidad. Probablemente haya otros mecanismos adicionales, que no conocemos por el momento. Nosotros no tuvimos un número suficiente de fallecimientos en esta cohorte para examinar la relación con las causas específicas de muerte.

**SIIC: ¿Esperaría obtener resultados similares en hombres?**

S.F.: Sí; de hecho ya los hemos obtenido. En 1995, nuestro grupo publicó un trabajo en el International Journal of Obesity<sup>1</sup>. En cada nivel de índice de masa corporal (peso normal, sobrepeso y obesidad) se observó una fuerte tendencia a la reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas, con el aumento de la capacidad cardiorrespiratoria.

En un trabajo publicado en 1998 en la misma revista<sup>2</sup>, demostramos que los beneficios del peso normal para la salud en los hombres se limitan a aquellos que tienen niveles moderados a altos de capacidad cardiorrespiratoria.

**SIIC: ¿Qué características tenían estas mujeres con capacidad cardiorrespiratoria reducida? ¿Qué cambios en el estilo de vida se les deben recomendar?**

S.F.: En comparación con las mujeres cuya capacidad cardiorrespiratoria era moderada o alta, las mujeres de este grupo tendían a presentar un mayor índice de masa corporal, mayor colesterolemia total, mayor trigliceridemia, mayor presión sistólica y diastólica en reposo, y mayor prevalencia de tabaquismo.

Los principales cambios en el estilo de vida que deberían promoverse en este grupo serían el abandono del tabaco, y la iniciación de un programa de entrenamiento cardiovascular progresivo.

Nosotros típicamente recomendamos la caminata a las personas que no están en estado físico adecuado y quieren comenzar un programa de ejercicios. Un programa de caminatas requiere pocas habilidades previas, equipamientos o costos, y se puede llevar a cabo prácticamente en cualquier lugar.

**SIIC: ¿Cuáles son las consecuencias de estos hallazgos, desde el punto de vista de la salud pública?**

S.F.: Nosotros todavía consideramos que la obesidad es un problema de salud pública muy importante. El objetivo de este estudio no fue minimizar o trivializar la importancia de la obesidad.

Sin embargo, creemos fuertemente que el nivel de capacidad cardiorrespiratoria debe ser considerado cuando se examina el impacto del sobrepeso o la obesidad sobre la mortalidad. Los médicos deberían medir la capacidad cardiorrespiratoria de la misma forma en la cual miden la presión arterial y las concentraciones de lípidos en la sangre.

La determinación de la capacidad cardiorrespiratoria no tiene que hacerse con una prueba de ejercicio máximo en cinta; existen pruebas de escalinatas o de caminata que pueden brindar una estimación razonable de este parámetro.

Finalmente, todos los profesionales de la salud deberían aconsejar a los pacientes que no están en buen estado físico que realicen ejercicio, al menos tantas veces como aconsejan a los pacientes obesos que reduzcan su peso corporal.

*Las observaciones del doctor Farrell confirman que un buen estado físico, evidenciado mediante una elevada capacidad cardiorrespiratoria, se asocia con un menor riesgo de mortalidad.*

**Referencias:**

- 1- Physical Fitness, mortality and obesity. International Journal of Obesity 19(suppl.4):S14-S44, 1995.
- 2- International Journal of Obesity 22(suppl.2):S2-S7, 1998

---

## ● LA TERAPIA DE REEMPLAZO ESTROGENICO Y SU RELACION CON EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR



**Dra. Rozenn Lemaitre**

Investigadora. Cardiovascular Health Research Unit. Department of Medicine. University of Washington.

Ultimo trabajo publicado: *Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women*, Archives of Internal Medicine 162:1954-1960, 2002.

Seattle, EE.UU. (**especial para SIIC**)

El riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres menopáusicas aumenta durante los primeros seis meses de terapia de reemplazo hormonal, explicó la **doctora Rozenn Lemaitre** en una entrevista exclusiva con **SIIC**. Esta asociación parece depender de la dosis de estrógenos, por lo cual la experta destacó que **"la terapia con dosis bajas sería una alternativa más segura a los regímenes habituales, para las mujeres que eligen tomar estas hormonas"**.

La **doctora Lemaitre**, como Investigadora del Departamento de Medicina de la Universidad de Washington, ha publicado trabajos en las revistas Annals of Internal Medicine, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology y Circulation, entre otras. En su trabajo más reciente, evaluó el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres bajo terapia de reemplazo estrogénico, y su relación con la duración de ésta.

La investigación incluyó a más de 900 pacientes que habían padecido un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, y a más de 2 500 mujeres sanas que actuaron como controles. Para cada una de ellas, se obtuvieron datos referentes a la utilización de tratamientos hormonales, y a otros factores de riesgo cardiovascular.

Los datos obtenidos, explicó la **doctora Lemaitre**, indicaron que el riesgo de accidente cerebrovascular se veía incrementado durante los primeros seis meses de administración de las hormonas, pero no posteriormente. Además, la magnitud del riesgo se relacionó directamente con la dosis de estrógenos.

La experta amplió estas observaciones en un diálogo con **SIIC**, durante el cual presentó los objetivos de su próxima investigación.

**SIIC: Doctora Lemaitre, ¿qué evidencias previas existían sobre la relación entre el accidente cerebrovascular y la terapia de reemplazo hormonal?**

Dra. Rozenn Lemaitre: Existe un informe sobre este tema del Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST), un estudio de prevención secundaria con la administración de estradiol solo, en mujeres menopáusicas con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico o isquemia transitoria.

En el estudio WEST, el estradiol no fue eficaz para la prevención de estas patologías, y de hecho aparentemente incrementó el riesgo en los primeros seis meses de terapia.

Poco tiempo antes de la publicación de este trabajo, los responsables de la investigación Women's Health Initiative (WHI), un ensayo de prevención primaria con estrógenos más progesterona, informaron haber observado un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular entre las participantes tratadas.

**SIIC: ¿Cómo caracterizaría a las pacientes incluidas en su investigación?**

R.L.: Los casos de accidente cerebrovascular correspondían a mujeres que habían presentado este cuadro por primera vez entre el primero de julio de 1989 y el 31 de diciembre de 1998. Las participantes estaban afiliadas a una organización de atención de la salud en la región noroeste del estado de Washington, en los Estados Unidos, y habían pertenecido a la misma durante 19 años en promedio. Este hecho indica que habían tenido, durante largo plazo, acceso a los cuidados médicos.

La edad promedio de los casos era de 70 años (entre 30 y 79), y el 89% era de origen caucásico.

Debemos destacar que las participantes que actuaron como controles fueron seleccionadas al azar de la misma población a la cual pertenecían los casos. Este hecho es de importancia para la validez del estudio.

**SIIC: ¿Cuál era la prevalencia de otros factores de riesgo en este grupo?**

R.L.: La mayoría de las pacientes con accidente cerebrovascular isquémico estaba bajo tratamiento con medicamentos antihipertensivos (62%), mientras que la proporción fue menor entre los casos de accidente cerebrovascular hemorrágico (44%). Entre las mujeres con isquemia, el 19% fumaba, el 31% era diabética, y el 53% tenía alguna forma de enfermedad cardiovascular (el 20% había sufrido anteriormente un infarto de miocardio, el 21% presentaba angina de pecho, y el 15% había padecido una isquemia transitoria).

Entre los casos de accidente cerebrovascular hemorrágico, el 24% fumaba, el 11% padecía diabetes y el 33% tenía enfermedades cardiovasculares (13% infarto de miocardio, 13% angina, 13% isquemia transitoria). El 22% de las pacientes con accidentes isquémicos y el 27% de las que padecieron cuadros hemorrágicos recibían terapias de reemplazo hormonal.

**SIIC: Usted concluyó que el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta en los primeros seis meses de terapia hormonal. ¿Cómo puede explicarse este hecho?**

R.L.: Nosotros observamos un incremento del riesgo en 2 veces, asociado con el inicio reciente de la terapia de reemplazo con hormonas. Debemos destacar que el estudio fue de tipo observacional, diferente de un ensayo clínico en el cual los pacientes son asignados al azar a recibir un tratamiento. Por lo tanto, las asociaciones que observamos pueden reflejar o no una verdadera relación entre la terapia y el riesgo de accidente cerebrovascular.

Si suponemos que la relación es causal, puede observarse un riesgo temprano de accidente cerebrovascular en un subgrupo de mujeres susceptibles. La susceptibilidad puede estar dada por un polimorfismo genético, aún no definido. A pesar de que recientemente informamos haber observado un incremento del riesgo asociado con la terapia hormonal en mujeres con mutaciones protrombóticas, este hecho aparentemente no explica el aumento temprano del riesgo. La susceptibilidad puede estar relacionada con otros factores, incluyendo los dados por la medicación, el medio ambiente o el comportamiento.

**SIIC: ¿Por qué el riesgo se incrementa con la dosis de estrógenos?**

R.L.: El uso de una terapia de reemplazo hormonal con dosis de más de 0.63 miligramos de estrógenos conjugados o esterificados se asoció con un riesgo 2.4 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico que el uso de dosis menores (de 0.3 miligramos).

Las dosis elevadas de estrógenos tienen propiedades protrombóticas conocidas, las cuales pueden explicar el incremento del riesgo observado. Una pregunta interesante para continuar investigando sería si las dosis bajas de esta hormona están o no asociadas con el riesgo de isquemia. Si no lo están, la terapia de reemplazo con dosis bajas sería una alternativa más segura a los regímenes habituales, para las mujeres que eligen tomar estas hormonas. La posibilidad de que las dosis más bajas de estrógenos sean más seguras no ha sido evaluada aún en los ensayos clínicos.

**SIIC: ¿Cómo explica el hecho de que no se observara un riesgo incrementado después de seis meses de terapia?**

R.L.: Las mujeres que habían seguido la terapia de reemplazo hormonal durante más de seis meses aparentemente no tuvieron un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular, en comparación con aquellas que nunca habían recibido este tratamiento. Sin embargo, esta comparación puede no ser confiable, porque las usuarias de hormonas parecen ser más sanas, y esta diferencia en la salud general podría afectar los resultados.

Una mejor comparación es la que se establece entre las mujeres tratadas a largo plazo y las tratadas a corto plazo, ya que son similares en cuando a su salud general. Esta comparación indica que existe un incremento transitorio del riesgo de accidente cerebrovascular, como señalamos antes. No podemos decir con ninguna certeza si el riesgo de accidente cerebrovascular después de seis meses vuelve a ser similar al de las mujeres que nunca recibieron hormonas, si se mantiene algo elevado, o si se reduce.

**SIIC: ¿Qué controles deberían realizarse a la paciente durante los primeros meses de terapia de reemplazo hormonal?**

R.L.: Hasta el momento, no sabemos qué se puede hacer para evitar el posible aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, en los primeros seis meses de terapia. Si logramos obtener evidencias claras de que uno o más polimorfismos genéticos interactúan con el tratamiento para aumentar el riesgo, será posible rastrear en las pacientes la susceptibilidad frente a este problema.

Mientras tanto, se debe informar a las mujeres sobre los riesgos y beneficios del tratamiento, y los médicos deben recomendar los regímenes con bajas dosis de estrógenos, a las pacientes que eligen seguir una terapia de reemplazo.

**SIIC: ¿Planean ustedes realizar un estudio prospectivo, a fin de confirmar estos resultados?**

R.L.: Un estudio prospectivo de cohorte tendría las mismas limitaciones que este estudio de casos y controles, en el cual la información sobre la terapia de reemplazo hormonal y los otros factores de riesgo se obtuvo en forma retrospectiva. Actualmente estamos siguiendo nuestro estudio de casos y controles, con el objetivo de sumar datos de varios años más, y de explorar la posibilidad de una interacción entre los polimorfismos genéticos, determinados en muestras de sangre de las participantes vivas.

Varios ensayos clínicos importantes con asignación al azar, como HERS, WEST y WHI, han demostrado hasta ahora que las formulaciones actuales poseen una relación riesgo/beneficio adversa. Con las dosis utilizadas en estos estudios, no existen evidencias de beneficio cardiovascular, y el riesgo general, incluyendo el de cáncer, parece sobrepasar las ventajas. Sería apropiado llevar adelante un estudio en el cual se investigue la relación de la terapia con dosis bajas de estrógenos y el riesgo de accidente cerebrovascular, de enfermedad coronaria, y de tromboembolismo venoso.

*Las observaciones de la doctora Lemaitre indican, hasta el momento, que la terapia de reemplazo estrogénico incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular en los primeros meses de administración. Este riesgo, según la experta, podría estar determinado por factores genéticos predisponentes.*