

Terapia hormonal sustitutiva y enfermedad cardiovascular: revisión actualizada

Alex Sanjuán
Camil Castelo-Branco
Magdalena Durán

Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Clínic de Barcelona

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la mujer en los países desarrollados. En España en 1997, hubo 71.253 defunciones en mujeres por dicha causa suponiendo un 43,5% de todas las muertes en el sexo femenino, básicamente debido a la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica¹.

La mortalidad de causa cardiovascular ha ido descendiendo paulatinamente en los últimos 20 años probablemente reflejando una mejor atención médica. Por el contrario la morbilidad ha aumentado debido tanto a un aumento de la supervivencia como por una mayor prevalencia de la enfermedad cardiovascular causada por un envejecimiento paulatino de la población². Debido a esta alta tasa de morbimortalidad de la enfermedad cardiovascular cualquier intento con resultados positivos de prevención frente a esta patología tendrá un impacto sociosanitario de grandes dimensiones.

La aterosclerosis es el principal proceso que contribuye a la patogenia de los infartos cerebrales y de miocardio. El aumento de incidencia de la aterosclerosis en las mujeres y por lo tanto de las enfermedades cardiovasculares se ha relacionado con el cese de la función ovárica³, si bien en la actualidad existe controversia sobre este hecho⁴. El clásico estudio de Framingham mostró hace ya más de 20 años que la menopausia aumentaba en las mujeres el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares⁵. Por el contrario otro estudio ya clásico también, el de las enfermeras americanas⁶, nos venía a decir que sólo la menopausia quirúrgica aumentaba este riesgo y no así la menopausia espontánea. Recientemente una revisión del tema nos aporta más datos a favor de que la menopausia por sí misma no incrementa el riesgo cardiovascular⁷, sino que la patología vascular va aumentando su incidencia con el paso de los años sin cambios abruptos en la época de la menopausia. Y ya un último artículo de 1998 hace una crítica feroz del

mito de la menopausia y el incremento de riesgo cardiovascular aduciendo incluso intereses comerciales que promueven este mito⁸. Concluye este autor, pero, aduciendo a la paradoja existente al encontrar una disminución de la mortalidad cardiovascular con el uso de la THS en los estudios epidemiológicos observacionales realizados. Así los ginecólogos tenemos relación con la patología cardiovascular a partir de la menopausia y su tratamiento hormonal, al contrarrestar éste los efectos del hipoestrogenismo producido. La enfermedad cardiovascular evoluciona en largos periodos de tiempo haciendo complejo su estudio en humanos por lo que los resultados clínicos aún no han aportado hasta el momento suficientes evidencias a favor o en contra del tratamiento hormonal sustitutivo sobre esta patología.

Vamos por ello a continuación a revisar las publicaciones que hacen referencia a la relación existente entre la THS y la patología cardiovascular.

Terapia hormonal sustitutiva y enfermedad cardiovascular

Se han realizado gran cantidad de estudios para evaluar el efecto de la THS sobre la patología cardiovascular aunque pocos de ellos han sido suficientemente bien diseñados como para que se puedan obtener conclusiones con facilidad. A continuación revisaremos los distintos estudios que se han llevado a cabo o se están llevando a cabo en la actualidad, en función de haber sido randomizados o no.

Estudios clínicos sobre marcadores de riesgo de patología cardiovascular

Estudios no randomizados

En el marco actual de la medicina basada en la evidencia son de peso inferior si los comparamos con

Correspondencia:
Alex Sanjuán
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Clínic de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona
E-mail:
alexsp69@hotmail.com

los estudios randomizados que citaremos más adelante.

La mayoría de los estudios se han centrado en el perfil lipídico, factores referentes a la hemostasia, y metabolismo hidrocarbonado. Otros hacen referencia a cambios en la presión arterial, función cardíaca, o tono vascular. Más recientemente encontramos estudios sobre los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular como la PCR, la homocisteína, y la lipoproteína (a). De todas formas sólo nos referiremos a aquellos que por sus características tengan especial importancia y de los cuales recientemente no disponíamos de estudios randomizados. Nos referimos básicamente a los estudios que inciden sobre el funcionalismo arterial o sobre la medición de la placa de ateroma.

Entre los primeros podemos citar el estudio de McCrohon, que incluía 55 mujeres que habían realizado THS con estrógenos, bien sólo o combinados con gestágenos, durante 2 años. Se midió el flujo vascular a nivel braquial observando una mejoría del mismo en las pacientes que habían usado THS⁹. Asimismo en un grupo de 26 mujeres se midió el óxido nítrico, el cual se observó aumentado en las mujeres tratadas con estrógenos solos, y no al añadir un gestágeno¹⁰. Este efecto vasodilatador también lo podemos observar a nivel de las arterias coronarias¹¹.

Si hacemos referencia a la medición de placas de ateroma encontramos varios estudios en los cuales mediante la medición de las placas de ateroma a nivel carotídeo con ecografía se veía su disminución con el uso de THS^{12,13}.

Otra forma de evaluar de forma directa la placa de ateroma es a través de la coronariografía encontrando varios estudios a favor del THS en cuanto a disminución de la misma^{14,15}.

Estudios randomizados.

Estos estudios ofrecen una mejor evidencia científica pero no inciden tampoco en lo que realmente interesa que es la morbimortalidad cardiovascular aunque por su correcto diseño aportan una información más válida. Citaremos aquellos que por sus hallazgos, su número de casos incluidos, o por su novedad en el momento de la publicación puedan tener interés.

Entre ellos cabe destacar un estudio ya clásico, el estudio PEPI, The Postmenopausal, Estrogen/ Progestogen Intervention Trial¹⁶, probablemente el estudio randomizado de marcadores de riesgo cardiovascular más amplio realizado hasta la fecha.

En este estudio se randomizaron 875 mujeres postmenopáusicas sanas en 5 grupos:

1. placebo;
2. estrógenos conjugados equinos (0,625 mg./día);
3. estrógenos conjugados equinos (0,625 mg./día) más acetato de medroxiprogesterona cíclica (10 mg./día durante los 12 primeros días de cada mes);
4. estrógenos conjugados equinos (0,625 mg./día) más acetato de medroxiprogesterona continuo (2,5 mg./día); y
5. estrógenos conjugados equinos (0,625 mg./día) más progesterona micronizada cíclica (200 mg./día durante los 12 primeros días de cada mes).

Las pacientes fueron seguidas durante un total de 3 años. Todos los tratamientos aumentaron el colesterol-HDL y disminuyeron el colesterol-LDL, observándose también un aumento de los triglicéridos siempre respecto al placebo. Los niveles de fibrinógeno fueron mayores en el grupo placebo. No hubo variaciones significativas en cuanto a la presión arterial ni en las cifras de insulina. En conjunto el perfil más favorable se obtenía con el grupo tratado con estrógenos conjugados equinos más progesterona micronizada cíclica.

Este estudio ha visto ampliado sus resultados con la publicación de los efectos sobre marcadores de inflamación¹⁷. Así vemos como aumenta la proteína C reactiva, disminuye la selectina E, y no modifica el factor de Von Willebrand ni el factor de coagulación VIIIc. Globalmente el aumento de la proteína C reactiva es mucho más marcado que la disminución de la selectina E y por su mayor importancia induce a pensar en un posible efecto deletéreo del tratamiento hormonal a este nivel. También se ha hecho un reanálisis para valorar los efectos sobre la homocisteína, sin hallar diferencias significativas a los 3 años respecto al placebo, aunque sí los primeros doce meses¹⁸.

Se han realizado también estudios utilizando estrógenos transdérmicos viendo como éste tratamiento es capaz de disminuir los triglicéridos al contrario que el tratamiento oral^{19,20}.

Dentro de los factores hemostáticos podemos encontrar diversos estudios que demuestran en conjunto una activación de la coagulación^{21,22}.

Hace un año se publicó el único estudio randomizado hasta la fecha sobre funcionalismo arterial²³. En él se estudian durante 2 años 99 mujeres perimenopáusicas randomizadas para recibir 17-beta-estradiol + desogestrel, estrógenos conjugados

equinos + norgestrel, o placebo. Con ecografía a nivel carotídeo se evaluó la complianza y distensibilidad, no encontrando diferencias entre ninguno de los 3 grupos, hallazgo opuesto a la mayoría de estudios observacionales realizados anteriormente, aunque tampoco queda claro el valor real de este hallazgo en cuanto a morbimortalidad cardiovascular se refiere.

Recientemente ha finalizado un estudio que utilizaba como punto final la medición por ecografía de las placas de ateroma a nivel carotídeo. Randomizaron 321 mujeres durante 1 año tratadas con estradiol y gestodeno sin encontrar diferencias en cuanto a la progresión de la placa de ateroma²⁴.

Otra molécula utilizada en THS, la tibolona, también cuenta con estudios randomizados. Uno de ellos²⁵ encuentra como la tibolona disminuye el colesterol total pero a expensas tanto del C-HDL como del C-LDL, así como la lipoproteína (a). Bjarnason obtuvo los siguientes hallazgos: la tibolona provocaba una disminución del C-HDL y de los triglicéridos sin cambios en el C-LDL ni la lipoproteína(a). Además disminuía el PAI-1, y el fibrinógeno, con un incremento del plasminógeno²⁶. Existen otros estudios con similares hallazgos a los anteriores^{27,28}.

Actualmente está a punto de finalizar un estudio de 3 años de duración, que incluye 756 mujeres divididas en tres grupos (placebo, tibolona y estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona) que tiene como punto final la medición de la placa de ateroma a nivel carotídeo mediante ecografía²⁹. Un estudio randomizado³⁰ que incluía 100 mujeres no consiguió demostrar efectos beneficiosos de la tibolona en la vascularización pélvica aunque es difícil valorar si la respuesta de esta vascularización será igual a la coronaria. Está también iniciándose este año un estudio randomizado con tibolona para valorar la función cardíaca.

Para finalizar nos detendremos en los estudios realizados con raloxifeno, del grupo de los SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator). En el primer estudio realizado³¹ se estudiaron lípidos y factores de coagulación con los siguientes hallazgos: el raloxifeno disminuía los niveles de C-LDL, lipoproteína(a), y fibrinógeno, sin alterar el C-HDL ni los triglicéridos, ni tampoco el PAI-1. Un estudio más reciente³² tenía resultados similares. El primer estudio se amplió para estudiar PCR y homocisteína viendo como se reducía la homocisteína sin afectar la PCR³³. El THS convencional sí aumentaba la PCR.

Existen también otros SERMs que han sido evaluados en estudios randomizados de riesgo cardiovascular.

Así el tamoxifeno³⁴ disminuía el colesterol, el fibrinógeno y la PCR; y el droloxifeno³⁵ reducía el colesterol-LDL, la Lp (a), y el fibrinógeno, con un aumento del flujo arterial braquial.

Con todos estos trabajos de marcadores de riesgo cardiovascular podemos observar como según el marcador estudiado y los tratamientos utilizados el perfil cardiovascular que nos ofrece el tratamiento hormonal sustitutivo puede ser muy diverso. En general podemos decir que existe una plausibilidad biológica que nos hace pensar en una disminución del riesgo cardiovascular tanto a nivel lipídico, como hemostático, así como de respuesta vascular, con dudas respecto a lo que puede significar la acción de los distintos preparados gestagénicos³⁶.

Todo esto hace evidente la necesidad de trabajos que incidan en hechos clínicamente relevantes de morbimortalidad cardiovascular.

Estudios epidemiológicos sobre morbimortalidad cardiovascular.

Estudios no randomizados.

Estos estudios son los que han marcado la pauta de prescripción de tratamiento hormonal para esta causa debido a que los estudios realizados inicialmente mostraban incluso una disminución de la morbimortalidad cardiovascular de hasta un 50% en las usuarias de este tratamiento. Como veremos estos estudios epidemiológicos y observacionales están marcados por una gran cantidad de sesgos por lo cual sus resultados son de una menor evidencia científica.

Los primeros grandes estudios de cohortes los encontramos a finales de los años 80 y inicios de los 90, todos con riesgos relativos protectores. Posteriormente el Nurses' Health Study³⁷ por su magnitud y sus resultados es el estudio que más ha influido en todo lo que hace referencia a tratamiento hormonal sustitutivo y morbimortalidad cardiovascular. Además este estudio todavía está en vigor y van surgiendo nuevos resultados y publicaciones a partir de la misma cohorte. Se estableció en 1976 a partir de 121.700 enfermeras estadounidenses de entre 30 y 55 años. Se basaba en cuestionarios que las enfermeras debían rellenar cada 2 años sobre historia médica y hábitos de vida. En los primeros resultados se siguieron durante 10 años un total de 48.470 mujeres. Se encontró un RR de enfermedad coronaria grave de 0,56 (IC=0,4-0,8), con un RR de mortalidad por enfermedad cardiovascular de 0,72 (IC=0,55-0,95) en las usuarias de estrógenos.

Así llegamos a lo que es el primer gran metaanálisis de referencia³⁸, en el cual se analizaron hasta 31 estudios de caso-control y cohortes, hallando un RR de 0,5 (IC=0,43-0,56) de padecer una enfermedad cardiovascular en usuarias de THS. Este metaanálisis fue ampliado posteriormente por el mismo grupo con similares resultados³⁹. Cabe decir que estos metaanálisis están basados a su vez en estudios observacionales y que por lo tanto presentan todos los sesgos asociados a este tipo de estudios. Clásicamente se ha dicho que las pacientes usuarias de tratamiento hormonal serían aquellas pacientes más preocupadas por su salud, mejor controladas, y con una mayor calidad de vida que las no usuarias, y que esto de por sí ya podría determinar una disminución del riesgo cardiovascular, por un sesgo de selección. Así las usuarias de THS serían menos obesas, menos fumadoras, beberían algo de alcohol, y tendrían una mayor actividad física, visitando además de forma más regular a su médico⁴⁰. Incluso se ha hecho referencia a un sesgo de cumplimiento, en que las pacientes que hacen un tratamiento correctamente ven disminuir la patología que quieren tratar. Además inicialmente la THS era prescrita tan sólo a pacientes sanas, es decir, sin hipertensión, diabetes u otras patologías.

En una de las últimas publicaciones realizada del Nurses' Health Study hay incluidas un total de 85941 mujeres sin patología cardiovascular previa seguidas durante 14 años⁴¹. Las mujeres usuarias actuales de tratamiento hormonal sin patología previa tienen un RR de 0,73 (IC=0,6-0,88) de enfermedad coronaria según los últimos resultados. Esta población al tratarse de enfermeras es poco extrapolable a la población general y esto ha hecho que el estudio haya sido muy criticado, aunque su poder estadístico debido al gran número de mujeres incluidas hace que sea de referencia siempre. Grodstein considera que el efecto protector hormonal existe realmente pese al sesgo de selección⁴². Esta misma autora redonda en el beneficio de la THS en 2 publicaciones más^{43,44}, que amplían el número de pacientes y el tiempo de seguimiento hasta 16 años. Aquí incluso se menciona que las pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular serían las más beneficiadas con el uso del THS. Y que la mortalidad global a partir de 10 años de uso se vería incrementada secundariamente a un aumento del cáncer de mama, con una disminución de los posibles efectos beneficiosos del THS.

Otra de las críticas realizadas en estos estudios es que en general están basados en tratamiento únicamente con estrógenos y no hacen referencia al tratamiento más comúnmente utilizado que es el combinado estroprogestagénico. Encontramos 2 estudios

que sí hacen referencia explícita del tratamiento combinado manteniéndose la protección con una disminución del riesgo de infarto de miocardio^{45,46}. El *Nurses' Health Study* también los analiza por separado encontrando también RR protectores⁴². Y en 1998 se publica otro metaanálisis que mantiene los efectos protectores tanto del THS sólo con estrógenos como combinado⁴⁷.

Mención aparte merecen los estudios realizados por Sullivan en pacientes postmenopáusicas con estenosis severas medidas por coronarioangiografía o sometidas a by-pass coronario^{48,49,50}. En los 3 estudios se demuestra una reducción de la mortalidad asociada al uso de THS aunque son estudios observacionales y no carentes de sesgos.

Si nos referimos únicamente a accidente cerebrovascular encontramos menos trabajos con un número de casos suficientes para ser valorados. Uno de ellos es el propio Nurses' Health Study⁴², que no halla beneficios, y más reciente otro que tampoco encuentra beneficios con el uso de preparados hormonales⁵¹. El metaanálisis de Grady⁵² resume los estudios previos a 1990 y tampoco encuentra un efecto protector. Posteriormente hay 2 estudios que sí encuentran una reducción de los accidentes cerebrovasculares^{53,54}.

Ya para concluir citaremos 2 recientes estudios observacionales de prevención secundaria en los cuales no se observa un efecto beneficioso del THS. Uno de ellos es la última publicación del *Nurses' Health Study*⁵⁵ y otro hace referencia a pacientes que han tenido un episodio reciente de infarto de miocardio⁵⁶. En ambos se observa un empeoramiento de la morbimortalidad cardiovascular si el THS se inicia de novo y no si el THS ya se venía realizando previamente.

Como hemos visto la mayoría de estudios apuntan en la dirección de un efecto protector del tratamiento hormonal sobre la patología cardiovascular, sobretodo en prevención primaria cardiaca. Incluso se han referido resultados en cuanto a la mejora de la supervivencia global en las usuarias de THS durante menos de 10 años⁴⁴ lo que nos lleva otra vez a la discusión de si la causa de todo esto es que las usuarias son precisamente las pacientes más sanas.

Para intentar solucionar todas estas dudas se empezaron a realizar a finales de los años 90 los estudios randomizados que referiremos a continuación.

Estudios randomizados

Es notoria la escasez de estudios epidemiológicos randomizados de este tipo. La mayoría se han inicia-

do a finales de la década de los noventa y esto hace que todavía no dispongamos de muchos resultados.

El Women's Health Initiative, WHI, es un ambicioso proyecto que engloba a 161.000 mujeres de entre 50 y 79 años de edad⁵⁷. Está diseñado en 3 fases. La primera es un estudio randomizado de 68.000 mujeres para estudiar el efecto del THS sobre la prevención primaria de patología cardiovascular, así como una dieta pobre en grasas para la prevención del cáncer de mama y de colon, y la prevención de las fracturas osteoporóticas con calcio y vitamina D. El brazo que estudiará concretamente el THS y la patología cardiovascular de forma randomizada a doble ciego y con un grupo placebo incluye a 27.500 mujeres, que serán tratadas bien con estrógenos conjugados equinos (0,625 mg./día) en mujeres sin útero, o con estrógenos conjugados equinos (0,625 mg./día) añadiendo acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg./día) en mujeres con útero. La segunda fase incluye 93.000 mujeres con tal de identificar de forma observacional factores de riesgo de estas enfermedades. Y finalmente se estudiarán formas de desarrollar planes de salud a nivel poblacional. Los resultados finales se esperan para el 2005.

Una primera voz de alarma surgió el año pasado al conocerse los primeros resultados que parecían no ser favorables al THS⁵⁸. Y rápidamente se respondió que se debían esperar los resultados definitivos en el 2005, con 9 años de seguimiento, para poder afirmar que la THS no era útil para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares⁵⁹. De todas formas esta filtración inicial ha puesto en peligro el buen desarrollo del estudio y ya hay quien dice que el estudio no tendrá validez ya que estos resultados han trascendido a la luz pública y alterarán la participación de las pacientes.

Existe otro estudio parecido con el reclutamiento de 34.000 mujeres desde 1998 (WISDOM, Women's International Study of Long-Duration Oestrogen after Menopause) cuyos resultados todavía serán posteriores, sobre el 2006, y que está dirigido por el British Medical Research Council⁶⁰.

El Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) ha sido el primer estudio randomizado en publicar sus resultados⁶¹. Es un ensayo randomizado, doble ciego, de placebo versus tratamiento con estrógenos y progestágenos para observar el efecto sobre la cardiopatía isquémica. Es un estudio de prevención secundaria.

Se randomizaron 2763 pacientes postmenopáusicas con una media de edad de 66,7 años con coronariopatía y con útero intacto. La medicación

consistía en 1 comprimido diario de 0,625mgr. de estrógenos conjugados equinos + 2,5 mg. de acetato de medroxiprogesterona, o 1 comprimido placebo de idéntica apariencia. El seguimiento fue de 4,1 años. Los resultados obtenidos fueron que no había diferencias significativas en cuanto a IAM y MC y que tampoco había diferencias significativas en todos los otros procesos secundarios estudiados (incluyendo el cáncer de mama) a excepción de un aumento de trombosis venosa profunda en el grupo tratado respecto al placebo (25 versus 8) y un muy discreto aumento de litiasis biliar también en el grupo tratado (84 versus 62), lo cual estaría de acuerdo con estudios observacionales, a diferencia de los resultados a nivel cardiovascular. Ello puede ser debido a sesgos de selección, así como a diferencias entre las poblaciones estudiadas. Los estudios observacionales se basan en población sana y relativamente joven lo que contrasta con la población de este estudio que es mayor y con cardiopatía de base. Además muchos de estos estudios no utilizan progestágenos y en éste se utiliza acetato de medroxiprogesterona de forma continuada el cual todavía puede contrarrestar más los efectos de los estrógenos e incluso de una forma mayor que otros gestágenos. Así queda por estudiar lo que pasaría con población sana o sin el uso de gestágenos o utilizando otros.

Cuando se analizan los resultados por años, se observa un incremento del riesgo para IAM y MC en el grupo tratado al inicio del tratamiento, que disminuye con los años sucesivos. Una posible explicación sería que pasado el primer año se pierde la randomización real ya que los individuos que quedan en cada grupo ya no son comparables entre sí porque se han quedado en el camino aquellos que eran de alto riesgo para tener algún suceso muy al inicio del estudio. Otra explicación puede ser que exista una plausibilidad biológica con el tiempo y que inicialmente haya un incremento del riesgo debido a los efectos protrombóticos e inflamatorios (aumento de la PCR) del tratamiento, y que después se pongan de manifiesto los efectos directos sobre la placa de ateroma. Esto vendría refrendado por los ensayos realizados con hipolipemiantes cuyo efecto beneficioso se empieza a notar a partir del primer año, lo que coincide con el HERS en que la tendencia a la disminución del riesgo cardiovascular ya empieza a observarse a partir del segundo año.

Basándose en todo esto cambió la visión del THS como útil en la prevención cardiovascular y no parece recomendable actualmente iniciar un THS en mujeres menopáusicas con la indicación exclusiva de prevención secundaria de cardiopatía isquémica. Pero si la paciente ya está realizando el tratamiento

será apropiado continuarlo en base a la tendencia a la mejoría que parece existir con el paso de los años, y para que la paciente siga disfrutando de los otros beneficios que le aporta (mejoría de la sintomatología climatérica y de la masa ósea). Un seguimiento del HERS a mayor plazo, HERS II, tal vez aportará más información al respecto.

Este estudio que como hemos dicho fue el primer estudio randomizado publicado sobre morbimortalidad cardiovascular llevó a una gran decepción debido a las expectativas que había creado el THS con los estudios observacionales. Aunque los dos últimos estudios observacionales publicados sobre prevención secundaria irían en esta misma línea de ausencia de protección inicial^{55,56} con una posible protección en años sucesivos⁵⁵.

Recientemente se ha publicado basándose en el mismo diseño del estudio HERS un análisis de los resultados respecto a los accidentes cerebrovasculares, lo que constituye el primer estudio randomizado de THS y accidentes cerebrovasculares. En este caso no se observa ningún tipo de acción del THS respecto a esta patología, o sea, un efecto nulo⁶².

Dos años después de la publicación de los resultados iniciales del HERS apareció otro estudio, ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis), que aunque no tenía como punto final a estudio la morbimortalidad cardiovascular tampoco aportó datos a favor del THS⁶³. Este estudio, también de prevención secundaria, randomizó 309 mujeres con lesiones coronarias demostradas por angiografía. Los tratamientos fueron: 0,625 mg./día de estrógenos conjugados equinos, o 0,625 mg./día de estrógenos conjugados equinos más 2,5 mg./día de acetato de medroxiprogesterona, o placebo. Las pacientes fueron seguidas una media de 3,2 años y al final no se hallaron diferencias en cuanto a la medición de las lesiones por coronariografía ni tampoco en la morbimortalidad cardiovascular, pero sí un aumento de las hiperplasias endometriales en las pacientes tratadas sólo con estrógenos, con cierta tendencia a reducir fracturas y a aumentar las trombosis venosas en los 2 grupos tratados lo cual estaría de acuerdo con estudios previos. De todas formas este estudio debido al poco número de casos no tiene suficiente poder estadístico para hallar diferencias en cuanto a morbimortalidad cardiovascular. También ha sido criticado el valor que tiene cuantificar las lesiones ateromatosas por coronariografía como marcador de futuros eventos isquémicos⁶⁴, ya que se ha visto que mínimos cambios en el grosor de la placa de ateroma pueden ir acompañados de grandes reducciones de morbimortalidad cardiovascular debido a otros fac-

tores que no cuantificamos como pueden ser efectos vasodilatadores, y efectos estabilizadores y antiproliferativos de la placa.

Tanto en el estudio HERS como en el ERA se estudiaron mujeres con una media de edad de 65 años aproximadamente, lo cual también ha sido debatido ya que después de 15 años de menopausia es difícil pensar que el THS pueda revertir algún efecto en tan sólo 3 o 4 años en pacientes ya con cardiopatía isquémica. Además ambos utilizaron también el mismo gestágeno.

Un estudio similar al ERA, el WAVE (Women Atherosclerosis Vitamin E Trial) combinará THS y vitamina E y aportará más datos sobre este aspecto ya que también utilizará acetato de medroxiprogesterona.

Existe otro estudio, también de prevención secundaria, WELL-HART (Women Estrogen progestin Lipid Lowering Heart Atherosclerosis Regression Trial), donde se tratará simultáneamente a las mujeres con pravastatina para disminuir el colesterol, y además serán randomizadas en 3 grupos:

1. estradiol 1mgr./día;
2. estradiol 1mgr./día + acetato de medroxiprogesterona, 5 mg./día; y
3. placebo. Sus resultados aparecerán en breve.

El raloxifeno está actualmente siendo evaluado como agente cardioprotector en un amplio estudio randomizado llamado RUTH (Raloxifene Use for the Heart) de prevención primaria y secundaria que incluirá hasta 10.000 mujeres con riesgo de cardiopatía isquémica y que está diseñado para mostrar una reducción de un 20% en eventos cardíacos, y de un 58% en cáncer de mama invasivo, excluyendo pacientes con riesgo de trombosis venosa. Los resultados de este estudio se esperan para el 2005 aproximadamente⁶⁵.

Como nota final cabe decir que existe un estudio en marcha sobre tibolona de 3 años de duración que valorará ecográficamente las placas de ateroma a nivel carotídeo aunque no está diseñado, al igual que el ERA, para estudiar morbimortalidad cardiovascular⁶⁶.

Así concluimos que de momento debemos esperar todavía unos 4-5 años para poder afirmar que el THS puede ser útil o no para la prevención de patología cardiovascular, aunque por el momento el único progestágeno evaluado está siendo el acetato de medroxiprogesterona, y no sabemos cuándo dispondremos de información sobre otros gestágenos.

Bibliografía

- Boix R, Medrano MJ, Almazán J. Mortalidad por enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. Período 1996-1997. *SEMERGEN* 2001;27:98-102.
- Brotos C. Epidemiología de la Barcelona cardiovascular en la Barce: mortalidad. En: A. Cabero Roura. *Post-Menopausia y Barcelona cardiovascular*. Barcelona: Ed. Springer-Verlag Ibérica, 1998.
- Castelli WP. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1553-60.
- Dueñas JL, Cano A. Hipoestrogenismo como factor de riesgo en la mujer post-menopáusica. En: Cabero-Roura A. *Postmenopausia y enfermedad cardiovascular*. Barcelona: Ed. Springer-Verlag Ibérica, 1998.
- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary hearth disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978;89:57-161.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *NEJM* 1987;316:1105-10.
- Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997;95:252-64.
- Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998;351:1425-7.
- McCrohon JA, Adams MR, McCredie RJ, Robinson J, Pike A, Abbey M, Keech AC, Celermajer DS. HRT is associated with improved arterial physiology in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1996;45:435-41.
- Imthurn B, Roselli M, Jaeger A, Keller PJ, Dubey RK. Differential effects of HRT on endogenous nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17-beta-estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:388-94.
- Speroff L. The effect of estrogen-progestogen HRT on the cardiovascular system. *Eur Menopause Journal* 1996;3:151-63.
- Espelund MA, Applegate W, Furberg CD, for the ACAPS investigators. ERT and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142:1011-9.
- Muscat-Baron, Y, Brincat M, Galea R. Carotid artery thickness in women treated with HRT. *Maturitas* 1997;27:47-53.
- Sullivan JM, Van der Zwaag R, Lemp GF, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988;108:358-63.
- Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Effects of ERT on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1992;69:176-8.
- The Postmenopausal Estrogen/Progestogen Intervention Trial (PEPI). Effects of estrogen or estrogen/progestogen regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199-208.
- Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins. The Postmenopausal Estrogen/Progestogen Intervention Trial (PEPI). *Circulation* 1999;100:717-22.
- Barnabei VM, Phillips TM, Hsia J. Plasma homocysteine in women taking HRT: the PEPI Trial. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;9:1167-72.
- Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC, et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:950-5.
- Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, Fortuny A, Vanrell JA, González-Merlo J. Postmenopausal HRT with low-dose medroxyprogesterone acetate. Endometrium, plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Reprod Med* 1995;40:305-11.
- Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E, for the Menopause Study Group. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;84:987-95.
- Medical Research Council's General Practice Research Framework. Randomized comparison of oestrogen versus oestrogen plus progestogen HRT in women with hysterectomy. *BMJ* 1996;312:473-8.
- Westendorp ICD, Kleijn MJJ, Bots ML, Bak AAA, Planellas J, Coelingh Bennink HJT, et al. The effect of HRT on arterial distensibility and compliance in perimenopausal women: a 2-year randomised trial. *Atherosclerosis* 2000;152:149-57.
- Angerer P, Störk S, Kothny W, Schmitt P, Von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis. A randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:262-8.
- Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF. A 2-year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen-progestin. *Obstet Gynecol* 1996;87:593-9.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Coelingh Bennink HJT, Christiansen C. Tibolone: influence of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1752-6.
- Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy

- compared with tibolone. *Obstet Gynecol* 1999;93:258-64.
28. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Coelingh Bennink HJT. Effects of tibolone and continuous combined HRT on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000;74:10-9.
 29. Crook D. Cardiovascular risk assessment for postmenopausal HRT such as tibolone. Controversies in cardiovascular disease and HRT. Ed. by Genazzani. The Proceedings of a Workshop arranged by the International Menopause Society, Oct. 2000. London.
 30. Doren M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: comparative study of tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:575-82.
 31. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, *et al.* Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
 32. Valk-de Roo GW, Stehouwer CDA, Meijer P, Mijatovic V, Klufft C, Kenemans P, *et al.* Both raloxifene and estrogen reduces major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. A 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2993-3000.
 33. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, Anderson PW. The effects of HRT and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:214-8.
 34. Cushman M, Constantino JP, Tracy RRP, Song K, Buckley L, Roberts JD, Krag DN. Tamoxifen and cardiac risk factors in healthy women. Suggestion of an anti-inflammatory effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:255-61.
 35. Herrington DM, Pusser BE, Riley WA, Thuren TY, Brosnihan B, Brinton EA, MacLean DB. Cardiovascular effects of droloxifene, a new selective estrogen receptor modulator, in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1606-12.
 36. Chae CU, Ridker PM, Manson JAE. Postmenopausal HRT and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 1997;78:770-80.
 37. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from The Nurses' Health Study. *NEJM* 1991;325:756-62.
 38. Stampfer MJ, Colditz GA. ERT and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
 39. Grodstein F, Stampfer MJ. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Diseases* 1995;38:199-210.
 40. Taskinen MR. Oestrogen replacement therapy and coronary heart disease. *Ann Med* 1998;30:443-51.
 41. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *NEJM* 2000;343:530-7.
 42. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, *et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *NEJM* 1996;335:453-61.
 43. Grodstein F. Invited commentary: can selection bias explain the cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy? *Am J Epidemiol* 1996;143:979-82.
 44. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and mortality. *NEJM* 1997;336:1769-75.
 45. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H, *et al.* The risk of acute myocardial infarction after estrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:821-8.
 46. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Lemaitre R, Koepsell TD, Wahl PW, *et al.* The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994;154:1333-9.
 47. Barrett-Connor, E, Grady D. HRT, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998;19:55-72.
 48. Sullivan JM, Van der Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. ERT and coronary artery disease-effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990;150:2557-62.
 49. Sullivan JM, El-Zeky F, Van der Zwaag R, Ramanathan KB. ERT after coronary artery by-pass surgery. Effect on survival (abstract). 43rd Annual Scientific Session of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1994;1A-484^a:702-6.
 50. Sullivan JM, El-Zeky F, Van der Zwaag R, Ramanathan KB. Effect on survival of ERT after coronary artery by-pass grafting. *Am J Cardiol* 1997;79:847-50.
 51. Tonnes Pedersen A, Lidegaard O, Kreiner S, Ottesen B. HRT anr risk of non-fatal stroke. *Lancet* 1997;350:1277-83.
 52. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, *et al.* Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
 53. Falkeborn M, Persson I, Terént A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. HRT and the risk of stroke. *Arch Intern Med* 1993;153:1201-9.
 54. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among post-

- menopausal hormone users. *Arch Intern Med* 1993; 153:73-9.
55. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study, a prospective observational study. *Ann Intern Med* 2001;135(1): 1-8.
 56. Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS, Harrington RA, Peterson ED, Kopecky S, *et al.* Initiation of HRT after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):1-7.
 57. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998;19:61-109.
 58. L'Enfant. Preliminary trends in the Women's Health Initiative (press release). Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute; April 3, 2000.
 59. Editorial. The Women's Health Initiative: a Heart-to-HRT conversation. *Mayo Clin Proc* 2000;75:559-61.
 60. Wrenn BG. Megatrials of HRT. *Drug aging* 1998;12: 343-8.
 61. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
 62. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, *et al.*, for the HERS Research Group. Postmenopausal Hormone Therapy and risk of stroke. HERS. *Circulation* 2001;103:638-42.
 63. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, *et al.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *NEJM* 2000;343:522-9.
 64. Editorial. Coronary Heart disease in women-an ounce of prevention. *NEJM* 2000;343:572-4.
 65. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Kornitzer M, *et al.* Design and methods of the RUTH study. *Am J Cardiol* 2001;88:392-5.
 66. Crook D. Cardiovascular risk assessment for postmenopausal HRT such as tibolone. Controversies in cardiovascular disease and HRT. Ed. by Genazzani. The Proceedings of a Workshop arranged by the International Menopause Society, Oct. 2000. London.