

**ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y
TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO:
ESTADO ACTUAL DE LA CONTROVERSI**

CARDIOVASCULAR DISEASE AND HORMONE THERAPY.
CURRENT STATUS OF THE CONTROVERSY

Néstor Siseles, Pamela Gutiérrez

ABSTRACT

The cardiovascular effects of female sex steroids have many faces and are very complex. To make this situation even more complicated different therapeutic regimens, types, dosages or routes of administration may exhibit different effects of estrogens and progestines in postmenopausal women. Furthermore, the interpretation of population studies may be problematic by itself, in view of so many confounders and biases involved and methodological flaws that sometimes are discovered only post-hoc. It seems therefore, that in such a complicated situation making definite conclusions and guidelines is almost an impossible task. Our suggestion to clinicians is to try and follow the main stream of clinical data, looking at the general picture rather than the small details, and try to individualize therapy in order to maximize the benefits and minimize the adverse reactions and risks.

This article discusses the current knowledge on hormone replacement therapy and the cardiovascular system. It is not an overview since data are vast, but in the post-WHI era this chapter presents current ideas and trends in this field to be used by people who practice menopause medicine for their own clinical decisions.

Los efectos cardiovasculares de los esteroides sexuales en la mujer son complejos y para complicar aún más la

situación existen diferencias en los efectos de los distintos regímenes terapéuticos, dosis y vías de administración de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en la post-menopausia. Incluso la interpretación de los estudios clínicos es problemática en vista de múltiples factores que pueden llevar a confusión, además de los sesgos y defectos metodológicos encontrados en algunas circunstancias post-hoc. En este contexto plantear conclusiones definitivas y recomendaciones parecería una tarea imposible. Nuestra sugerencia para la práctica clínica diaria es intentar seguir la corriente principal de la información científica, analizar los datos generales e intentar individualizar la THR para maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos.

Este artículo resume el estado actual de la THR y el sistema cardiovascular. Dado lo vasto de la información en la era postWHI, solo presentamos las ideas actuales y tendencias en este campo para el uso práctico del profesional en sus decisiones clínicas.

La terapia hormonal de reemplazo (THR) es el tratamiento más efectivo para el alivio de los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital post-menopáusica, mejorando la calidad de vida de la mujer climatérica sintomática (1-3). Se ha demostrado también su eficacia en la prevención de la pérdida ósea (4) y

reducción de fracturas por osteoporosis post-menopáusicas (5).

La disminución de estrógenos circulantes como consecuencia de la menopausia se asocia con un incremento en diferentes factores de riesgo (6). La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más frecuente de muerte en las mujeres post-menopáusicas occidentales (7-8).

Hay numerosas razones para creer que los estrógenos son cardio-protectores:

- Mayor incidencia de enfermedad coronaria en hombres que en mujeres (9).
- Incremento de enfermedad coronaria observado en mujeres menopáusicas prematuras y en post-menopáusicas (10).
- Estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran efectos de los estrógenos que prevenirían o demorarían el desarrollo de ECV (11).
- Numerosos estudios epidemiológicos consignan una disminución del riesgo de ECV en grupos de mujeres tratadas con terapia estrogénica (12-16).

Si bien los resultados de los estudios epidemiológicos (12-16) sugieren un efecto cardio-protector de la THR en la mujer post-menopáusica, probablemente mediado por la contribución de los efectos beneficiosos en los parámetros lipídicos (17-18) y las acciones directas de los estrógenos en la pared arterial (18-19), hasta el presente, los estudios clínicos randomizados, controlados no han podido demostrar reducción del riesgo cardiovascular con los estrógenos equinos conjugados (ECE) solos o asociados a medroxiprogesterona (MPA) y de hecho se ha descrito un incremento en la incidencia de la ECV (5), del tromboembolismo venoso (5, 20) y un leve aumento de la incidencia de cáncer mamario con el uso prolongado (5).

La rama de ECE/MPA del estudio WHI (Women's Health Initiative Study) (5) mostró 7 eventos coronarios más/10000 mujeres/año y 8 accidentes cerebrovasculares (ACV) más/10000 mujeres/año, con un riesgo relativo para todos los eventos cardiovasculares de 1.29 (I.C. 95% 1.02 a 1.63).

A diferencia de lo observado con ECE/MPA, la rama de ECE solos del WHI (21) no mostró aumento del riesgo de

enfermedad coronaria, hubo 7 eventos menos/10000 mujeres/año (riesgo relativo 0.91 I.C. 95% 0.75-1.12) y 12 ACV más/10000 mujeres/año (riesgo relativo 1.39 I.C. 95% 1.10-1.77) pero solo significativo en mujeres mayores de 60 años.

Es importante resaltar que no se han investigado en estos estudios otros esquemas, diferentes dosis y tipos de estrógenos y progestágenos. Además la población seleccionada es en promedio más añosa (63 años) de la que habitualmente se indica la THR.

Dado los efectos biológicos de los estrógenos y los resultados de los estudios epidemiológicos sobre el sistema cardiovascular (9-13), la falta de beneficios en la enfermedad coronaria, que derivan de estos últimos estudios clínicos randomizados anteriormente mencionados, es sorprendente. Sin embargo, tal como consignan los investigadores del WHI (5), los resultados obtenidos no necesariamente son aplicables a dosis más bajas de las drogas ensayadas o a otras formulaciones de estrógenos y progesteronas orales ni parenterales. Es probable que el momento de inicio de la THR tenga también un papel importante en el efecto sobre el aparato cardiovascular. El uso de la THR en mujeres en la transición menopáusica podría tener un mayor efecto en preservar la salud cardiovascular (22-23).

Los estudios clínicos randomizados de THR no tienen el poder estadístico para evaluar los resultados de la THR que se inicia en la transición menopáusica (22).

El análisis del efecto de la edad en la seguridad de la THR demuestra que en los estudios clínicos randomizados, el grupo de mujeres con ECE solos entre 50-59 años (grupo etario que representa la mayor población a la que se indica THR) tiene una disminución significativa en el número de eventos coronarios, cáncer mamario, colo-rectal y reducción de la mortalidad global (23) (ver tabla I).

En ausencia de nueva información sobre uso de THR iniciada durante la transición menopáusica, la International Menopause Society (24) recomienda continuar con la práctica habitualmente utilizada con estrógeno/progestágeno, o estrógeno sólo en mujeres

Tabla I: Rama ECE-solo del WHI (Modificado de Studd J) (23): Efectos Adversos Serios en Mujeres que inician THR entre los 50-59 años versus grupo placebo

EVENTOS	% DE CAMBIO	ACTIVO	PLACEBO
ENFERMEDAD CORONARIA	↓ 42%	16 casos	versus 29 casos
CANCER MAMARIO	↓ 28%	25 casos	versus 35 casos
CANCER COLORECTAL	↓ 41%	8 casos	versus 14 casos
ACV	↑ 8%	19 casos	versus 19 casos
MORTALIDAD	↓ 27%	34 casos	versus 47 casos
TEV	↑ 22%	18 casos	versus 15 casos
INDICE GLOBAL	↓ 20%	104 casos	versus 132 casos

ECE: estrógeno conjugado equino; ACV: accidente cerebrovascular; TEV: tromboembolismo venoso

histerectomizadas, para el alivio de los síntomas menopáusicos y urogenitales, el mantenimiento de masa ósea y mejoría de la atrofia del tejido conectivo-epitelial. Los probables beneficios clínicos en la prevención de la ECV aún no han sido confirmados.

El uso de estrógenos y progestágenos que reproduzcan más estrechamente la fisiología y el metabolismo habitual de las hormonas sexuales endógenas podría generar un perfil diferente de riesgo-beneficio (25-27).

La tibolona, una molécula esteroidea que se comporta como un regulador tejido selectivo de la actividad estrogénica (STEAR: Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator), ejerce efectos directos positivos en el sistema cardiovascular además de modificaciones en el perfil lipoproteico (28), no obstante aún no hay estudios clínicos randomizados que evalúen la reducción de eventos cardiovasculares.

Desde hace un periodo corto de tiempo se ha promovido el uso de un grupo de compuestos no esteroideos sintéticos, los cuales actúan sobre los receptores estrogénicos, como alternativa a la THR de las mujeres postmenopáusicas incluido el efecto sobre la ECV.

Estos compuestos que poseen propiedades agonistas (hueso, lípidos) o

antagonistas (útero, mama) de la acción estrogénica según el órgano blanco, se denominan moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMS) (29).

En este momento se está desarrollando el estudio Raloxifen Use for The Heart (RUTH), un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo del cual somos uno de los centros involucrados. Se han reclutado a nivel internacional 10000 pacientes postmenopáusicas con factores de riesgo cardiovascular o con enfermedad coronaria establecida comparando raloxifeno 60 mg/día *versus* placebo. Los puntos finales primarios del estudio son el infarto de miocardio no fatal, la enfermedad coronaria y el cáncer de mama. Hasta la finalización de dicho estudio aproximadamente en el 2007, la posibilidad que el raloxifeno pueda conferir verdadero beneficio cardiovascular permanecerá en el plano hipotético.

RECOMENDACIONES GENERALES

En el Consenso Latinoamericano sobre THR Postmenopáusica se sugieren las siguientes recomendaciones (30):

1.- Fomentar hábitos de vida saludable y eliminar factores tóxicos debe ser la

primera recomendación a efectuar en la consulta de la mujer de mediana edad.

2.- La THR es el tratamiento más efectivo para el alivio de los síntomas menopáusicos y debería utilizarse la menor dosis efectiva por el tiempo necesario y en relación a los objetivos del tratamiento.

3.- La individualización terapéutica debe ser estrictamente considerada valorando riesgo/beneficio, informando e involucrando a la futura usuaria en la toma de decisión.

4.- Considerar otras medidas terapéuticas de probada eficacia como alternativas a la THR para prevenir y tratar patologías cardiovasculares en la mujer menopáusica.

BIBLIOGRAFIA

1. Greendale G, Reboussin B, Hogan P et al. Symptoms relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-988.
2. Hatky M, Boothroyd D, Vittinghoff E et al. Quality of life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. Results from the HERS trial. *JAMA* 2002; 287 (5): 591-597.
3. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75:1065-1079.
4. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276:1389-1396.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
6. Wittemen J, Grobbee D, Kok F et al. Increased risk of atherosclerosis in women after menopause. *Br Med J* 1989; 298:642-4.
7. Castelli WP. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1553.
8. Siseles N, Gutiérrez P, Sayegh F. The Climacteric in Latin America: actual state and future trends. In: *The Menopause at the Millenium* Ed. Takeshi Aso, The Parthenon Publishing Group, 2000; 108-116.
9. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior?. The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95:252-264.
10. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19:55-72
11. Clarkson TB, Cline JHM, Williams JK et al. Gonadal hormone substitutes: effects on the cardiovascular system. *Osteop Int.* 1997; 7(Suppl1): S43-S51.
12. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women *JAMA* 1991; 265:1861-1867.
13. Bush T. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Eur Heart J* 1996; 17(suppl D): 9-14.
14. Bush T, Barret-Connor E, Cowan L et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109.
15. Grodstein F, Stampfer M, Colditz G et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *NEJM* 1997; 336: 1769-1775.
16. Henderson B, Paganini-Hill A, Ross R. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-78.
17. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273:199-08.

18. Siseles N, Berg G, Gutiérrez P, Lerman J, Lipszyc P, Pramparo P, Wikinski R. Recomendaciones para reducir el riesgo cardiovascular en la mujer climatérica. En: Recomendaciones en Climaterio, Ed. AAPEC (Asociación Argentina Para el Estudio del Climaterio) 2000; 91-100.
19. Mijatovic V, van der Mooren M, Stehouwer A, et al. Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 130-144.
20. Hulley S, Grady D, Bush T et al, for the HERS Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
21. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291 (14): 1701-1712.
22. Naftolin F et al. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopause transition. *Fertil Steril* 2004; 81 (6): 1498-1501
23. Studd J. Second thoughts on the Women's Health Initiative study: the effects of age on the safety of HRT. Personal view. *Climacteric* 2004; 7: 412-414.
24. Naftolin F, Schneider H, Sturdee D for The Writing Group of the IMS Executive Committee, with contributions from the other members of the Executive Committee: M. Birkhäuser, M.P. Brincat, M. Gambacciani, A.R. Genazzani (Ex officio), K.K. Limpaphayom, S. O'Neill, S. Palacios, A. Pines, N. Siseles, D. Tan, and H. G. Burger (Ex officio). Guidelines for hormone treatment of the women in the menopause transition and beyond. IMS revised Position Statement. *Climacteric* 2004; 7: 333-337.
25. Maas a, van der Schowv Y, Grobbee D et al. Rise and fall of hormone therapy in postmenopause women with cardiovascular disease. *Menopause* 2004; 11 (2) : 228-235.
26. Adami S, Rossini M, Zamberlan N, et al. Long-term effects of transdermal and oral estrogens on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Maturitas* 1993; 17:191-196.
27. Siseles N, Berg G, Gutiérrez P, Moggia S, Prada M. Hormone replacement therapy and lipid profile: effects of different routes of administration. In: Proceedings of the 8th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florence, Italy, december 6-9, 2000. *Advances in Gynecological Endocrinology*. Ed. A. Genazzani and F. Petraglia 237-243, 2001.
28. Taskin O et al. HRT and Tibolone improve systolic and diastolic phases in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48: 354-359.
29. Curtis M. Selective estrogen receptor modulators: a controversial approach for managing postmenopausal health. *J Womens Health* 1999; 8: 321-323.
30. Siseles N, Campodonico I, Gutiérrez P, Belardo A. Consenso Latinoamericano sobre THR Postmenopáusica. En Actas del IV Congreso Latinoamericano de Climaterio y Menopausia, FLASCYM 31 octubre al 4 noviembre 2004, 20.