

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER Y SU RELACIÓN CON LA MENOPAUSIA

DRA. SONIA KUNSTMANN F.
PROF. ASOC. UNIVERSIDAD DE LOS ANDES.
DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.
CLÍNICA LAS CONDES.
skunstmann@clc.cl

INT. DANIELA GAINZA K.
INTERNA DE MEDICINA. AYUDANTE ALUMNO.
FACULTAD MEDICINA.
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES.

RESUMEN

La cardiopatía coronaria en la mujer es diferente de la del hombre, y es su principal causa de muerte tanto en Chile como en el mundo. La insuficiencia hormonal, propia de la menopausia se asocia a aumento del riesgo cardiovascular, sin embargo, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos/progestágenos vía oral, no ha demostrado reducir este riesgo.

Los estudios WHI y HERS descartaron el efecto cardioprotector de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona, que habían insinuado estudios observacionales previos, no obstante, el estudio WHI, adolece de limitaciones metodológicas que hacen discutibles algunos resultados.

Nuevas evidencias en TRH sugieren que la vía de administración, el momento de inicio y el estado arterial previo de la mujer postmenopáusicas, influyen sustancialmente en el efecto cardiovascular de los estrógenos de sustitución. En mujeres con menopausia de reciente inicio y vasos arteriales sanos, podría existir efecto benéfico de estrógenos. Hoy en mujeres postmenopáusicas no se recomienda la TRH como estrategia de prevención cardiovascular en mujeres sanas o con enfermedad aterosclerótica conocida.

ARTÍCULO RECIBIDO: 15-09-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 28-11-08

SUMMARY

Coronary heart disease in women is different than in men. Menopause is associated with increased cardiovascular risk, however, hormone replacement therapy (HRT) with estrogen/progestin, did not reduce this risk. Despite biologically plausible mechanisms for cardiac protection and compelling evidence from observational studies suggesting that menopausal hormone therapy confers cardiovascular benefit, results of well-designed and conducted randomized clinical trials in healthy women and in women with established coronary heart disease displayed that menopausal hormone therapy failed to prevent clinical cardiovascular events and even was associated with harms.

New studies in HRT suggest that factors like route of administration, time of beginning and blood vessels disease state are important to determinate HRT outcomes in cardiovascular prevention.

In women with recent onset of menopause and healthy arterial blood vessels, estrogens could produce beneficial cardiovascular effects. Today, HRT is not recommended as a cardiovascular prevention strategy in postmenopausal women.

Key words: Women / menopause / cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (CV) es la causa de muerte más frecuente en mujeres en Chile y en la mayoría de los países industrializados en el mundo. Si bien la mortalidad cardiovascular ha disminuido en hombres en los últimos años, en la mujer no ha variado, o incluso, está aumentando (1).

El inicio de los síntomas de enfermedad coronaria en la mujer, está desplazado cerca de diez años respecto del hombre, sin distinción de país o etnia. A pesar de esta diferencia de 10 años en edad, en la aparición del evento coronario, con el envejecimiento de la población y con el mayor número de mujeres que hombres añosos, hoy en E.E.U.U. mueren más mujeres que hombres por enfermedad CV. Sin embargo la enfermedad coronaria no es sólo un problema de mujeres de edad avanzada, más de 9.000 mujeres menores de 45 años sufren de infarto del miocardio anualmente en E.E.U.U.

En Chile, el 26% de los infartos corresponden a mujeres, y de ellas, una de cada 4 tiene menos de 59 años. La mortalidad intra-hospitalaria por infarto en Chile en el hombre, es de 7,9% mientras que en la mujer es del 15,8% (2).

La pregunta es por qué las mujeres tienen aproximadamente el doble de riesgo de morir por un infarto al compararlas con hombres de la misma edad. Es así como el 25% de los hombres versus el 38% de las mujeres muere dentro del año del inicio del infarto del miocardio. En los 6 años siguientes del infarto, el 18% de los hombres y el 35% de las mujeres tendrán un segundo infarto del miocardio. Las mujeres tienen una mortalidad por cirugía de revascularización miocárdica el doble de los hombres, y de tres veces en mujeres menores de 50 años comparadas con hombres de igual edad (3). Sin embargo las mujeres tienen con mayor frecuencia angina inestable y no infartos, y en esta condición, tienen mejor pronóstico que los hombres.

La asociación de angina de pecho típica, pruebas funcionales positivas para isquemia y arterias coronarias angiográficamente normales caracterizan un síndrome que se presenta con especial frecuencia en las mujeres que parece ser debido a isquemia microvascular, que tiene buen pronóstico vital (4).

A partir de esto, es que surge la pregunta si esta mejor evolución de la mujer con angina inestable podría deberse a intervención médica, destinada a evitar el infarto. Sin embargo desgraciadamente no es así. Cada 1 minuto muere una mujer por enfermedad cardiovascular (3).

PERSPECTIVA

Históricamente la enfermedad coronaria ha sido considerada una enfermedad de hombres, y la salud de la mujer se ha conceptualizado en términos de enfermedades del bikini, enfocándose especialmente en mamas y aparato reproductivo. Por otra parte, la mujer ha sido subrepresentada en los estudios clínicos cardiovasculares (5), y por déca-

das se ha asumido que hombres y mujeres responden igual a drogas e intervenciones. Sin embargo la práctica clínica ha demostrado que esto no es así. Más de un tercio de las drogas aprobadas por la FDA entre 1998 y 2000 carecían de información respecto de respuesta según sexo: 22% no evaluaba eficacia separadamente y 17% no reportaba eventos adversos y seguridad según sexo (5).

Esta situación está cambiando y hoy se han lanzado campañas en E.E.U.U. y Unión Europea, especialmente destinadas a mujeres para alertarlas sobre la enfermedad cardiovascular, de la cual aún no tienen conciencia.

En Chile, el estudio RICAR (6, 7,) en 12.500 personas sanas de la Región Metropolitana, de las cuales 6.320 eran mujeres, con nivel educacional la mayoría técnico o universitario, mostró que sólo el 41% de ellas conocía su presión arterial, 27% conocía su colesterol, y 22% conocía su glicemia. Esto es concordante con lo que ocurre en E.E.U.U., en que menos del 50% de las mujeres sabían que la enfermedad cardíaca era su principal causa de muerte.

MENOPAUSIA Y SU IMPACTO EN LA SALUD CARDIOVASCULAR DE LA MUJER

La menopausia en la mujer marca el inicio de una serie de cambios físicos, hormonales y reproductivos, que se asocian a un conjunto de factores que aumentan la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Estos factores de riesgo, incluyen aumento de peso y de la grasa abdominal, estilo de vida más sedentario, aumento de presión arterial, mayor resistencia insulínica y perfil lipídico más aterogénico con aumento de triglicéridos, colesterol LDL pequeño y denso, incremento de ApoB y reducción de HDL. También aumento del riesgo de trombosis por elevación de homocisteína, Lp(a), PAI-1 y fibrinógeno.

Las principales características de la ECV en la mujer, a diferencia de la de los hombres, se refieren a:

- Baja prevalencia durante el período reproductivo con una proporción de 1/3 respecto del hombre, y marcado aumento después de la menopausia.
- Distintas formas de presentación de la cardiopatía isquémica, con mayor frecuencia de angina inestable por sobre los infartos.
- Diferente pronóstico para algunas de las presentaciones clínicas y de las intervenciones de revascularización ya sea angioplásticas o quirúrgicas.
- Mayor dificultad en la interpretación de los resultados de los métodos diagnósticos, especialmente electrocardiograma, prueba de esfuerzo y enzimas cardíacas.
- Diferente peso relativo de los factores de riesgo (7, 8).
- Controversia, que aún existe, respecto de la indicación de terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la mujer post menopáusica y su relación con la enfermedad cardiovascular (9, 10).

Los estrógenos tienen efectos cardioprotectores en la vida reproductiva de la mujer (11). Los mecanismos por los cuales ejercerían su efecto

serían a través de la mejoría del perfil lipídico, aumentan HDL, disminuyen LDL, mejoran la tolerancia a la glucosa. También actúan en la pared vascular produciendo vasodilatación, mediado por aumento de óxido nítrico. Por otro lado modifican el metabolismo de las prostaglandinas, incrementan prostaciclina, disminuyen tromboxano, e inhiben la endotelina I.

A pesar de los efectos beneficiosos de los estrógenos y de los datos procedentes de estudios observacionales que indicaban que el tratamiento de reemplazo hormonal en la mujer post-menopáusica confería un beneficio de protección cardiovascular, los resultados de los ensayos clínicos bien diseñados, aleatorizados y realizados en prevención primaria y secundaria, con terapia de reemplazo hormonal oral, han demostrado más riesgos que beneficios cardiovasculares (12). La terapia de reemplazo hormonal vía oral, no logró prevenir los eventos cardiovasculares clínicos en mujeres sanas o en aquellas con enfermedad coronaria establecida (13-16) sino que, por el contrario, produjo un exceso de eventos adversos.

Sin embargo, a la luz de recientes evidencias, se desconoce si el inicio más precoz de estos tratamientos de reemplazo hormonal, es decir, en la perimenopausia, se traducirían en un resultado favorable, o si diferentes preparados hormonales, dosis más bajas o vías alternativas de administración, podrían proporcionar beneficio cardiovascular.

ESTUDIOS DE TRH EN PREVENCIÓN CV PRIMARIA Y SECUNDARIA: ANÁLISIS DE CONTROVERSIAS

La mayoría de los estudios observacionales, habían coincidido en que la TRH se asociaba a reducción del riesgo coronario, tanto en prevención CV primaria como secundaria (12). Sin embargo, los estudios prospectivos y randomizados HERS en 1998 de prevención secundaria, y WHI en 2002 y 2004 en prevención primaria, no confirmaron estos datos, lo que ha creado gran controversia y desencadenado importantes discusiones y nuevos análisis al respecto.

Prevención Secundaria

El estudio Heart and Estrogen/progestin Replacement (HERS), randomizó 2.763 mujeres menopáusicas con edad media de 67 años y enfermedad coronaria establecida, asignándolas a tratamiento con estrógenos conjugados más medroxiprogesterona o a placebo, realizando un seguimiento de más de 4 años (13). A pesar de los cambios anticipados en los lípidos, al final del estudio no se detectaron diferencias significativas en eventos coronarios totales, infarto del miocardio no fatal o muerte coronaria. Un análisis posterior generó preocupación, al demostrar una tendencia a un mayor número de eventos coronarios durante el primer año de tratamiento con TRH (RR de 1,52), y a su vez una reducción de los eventos entre el tercer y quinto año de TRH. Esto motivó un seguimiento adicional durante 2,7 años de la población del HERS, (93% de las mujeres) constituyendo el estudio HERS II (14).

Se indicó continuar con el tratamiento originalmente asignado, sin embargo algunas mujeres del grupo placebo iniciaron TRH durante el se-

guimiento adicional. Al término del seguimiento de 6,8 años, y después de un ajuste de factores como utilización de aspirina, estatinas, tabaquismo, etc., la TRH no redujo el riesgo de eventos coronarios en mujeres con enfermedad coronaria establecida, (RR de 0,99) y se demostró un aumento del doble en el riesgo de tromboembolismo venoso (RR de 2,89), sobre todo al inicio del tratamiento hormonal, y un aumento de casi el 50% en la tasa de colecistopatía que requirió cirugía. Sin embargo se demostró una disminución de la incidencia de diabetes en mujeres con enfermedad coronaria establecida asignadas a TRH (15). El estudio HERS puso en duda la opinión aceptada hasta entonces, ya que los resultados no validaron los hallazgos descritos en los estudios observacionales previos.

Prevención Primaria

Los datos derivan del estudio Women's Health Initiative (WHI), el estudio más costoso en la historia de la TRH (aproximadamente US \$500.000.000). Randomizó 27.000 mujeres sanas de 50 a 79 años de edad, (un tercio de ellas tenían 50 años) a TRH o placebo. Se asignó aleatoriamente a 17.000 mujeres no hysterectomizadas a recibir estrógenos conjugados más medroxiprogesterona vía oral, o a placebo, y alrededor de 10.000 mujeres con hysterectomía fueron asignadas a estrógenos conjugados puros o placebo. En 2002, después de un seguimiento de 5,2 años, se interrumpió prematuramente el estudio por aumento del riesgo en el grupo con TRH tratado con estrógenos/medroxiprogesterona (16). Esto incluyó ausencia de beneficio sobre el riesgo global y aumento del 26% del riesgo de cáncer de mama invasivo, incremento del 29% del riesgo de eventos coronarios (principalmente infartos del miocardio no fatal), aumento del 41% en riesgo de accidente cerebrovascular y aumento del doble en el riesgo de tromboembolismo venoso. Los beneficios incluyeron una disminución del 37% del riesgo de cáncer colorrectal, del 33% del riesgo de fractura de cadera y del 24% del riesgo de fractura global, sin efectos sobre mortalidad total.

El mayor riesgo de infarto del miocardio se observó en el primer año de tratamiento y el de accidente cerebrovascular en los dos primeros años. Partiendo de los datos de este estudio, se puede anticipar que se produciría un evento adverso por cada 100 mujeres tratadas con estrógenos/progestágenos durante 5 años. Sin embargo, una limitación de este estudio fue las altas tasas de falta de cumplimiento y/o abandonos que fueron del 42% en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos y del 38% en el grupo que recibió placebo.

En la segunda rama del estudio WHI, publicada en 2004 (17), se randomizaron 11.000 mujeres hysterectomizadas de 50 a 79 años de edad, a recibir vía oral estrógenos conjugados o placebo, durante 6,8 años. Este estudio también fue terminado prematuramente en el año 2004 debido al aumento de riesgo de enfermedad cerebrovascular, sin demostrarse ninguna protección cardiovascular. Sin embargo, a diferencia de la primera rama del estudio WHI, que utilizó estrógenos más progestágenos, la rama de estrógenos puros no demostró aumento del riesgo cardíaco ni de cáncer mamario. Estas diferencias entre ambas ramas han sido atribuidas al potencial efecto deletéreo de los progestágenos (medroxiprogesterona) sobre el riesgo cardíaco y de cáncer de mama.

En 2004, en función de los datos obtenidos a partir del WHI, la Food and Drug Administration (FDA) exigió que en la ficha técnica se incluyera una advertencia sobre el mayor riesgo de demencia en mujeres mayores de 65 años tratadas con estrógenos conjugados más medroxiprogesterona y de mayor riesgo anomalías en la mamografía. Las recomendaciones de la FDA para los síntomas menopáusicos eran que debía prescribirse en la menor dosis efectiva y por el período más breve posible. La FDA (18), recalca la necesidad de nuevos estudios de investigación para aclarar muchas preguntas sin respuesta, como definir los efectos de los estrógenos o progestágenos en dosis bajas, o de otros tipos de estrógenos o progestágenos y de otros métodos de administración hormonal como la vía transdérmica.

Después de la publicación del estudio WHI, un número considerable de mujeres interrumpió la TRH, tanto por decisiones propias como por indicación de sus médicos, independiente de si recibían estrógenos puros o combinados con progestágenos.

Un sub-análisis reciente del estudio WHI, del grupo tratado sólo con estrógenos, mostró una tendencia hacia la disminución de los eventos coronarios en las 2.300 mujeres más jóvenes, cuyas edades al comienzo estaban entre los 20 y los 59 años. La incidencia combinada de infarto del miocardio o muerte coronaria disminuyó en un 37%, lo que no fue estadísticamente significativo, aunque la incidencia combinada de infarto de miocardio, muerte coronaria y necesidad de revascularización disminuyó un 34%, diferencia que si fue estadísticamente significativa (19).

En la Tabla N° 1 se comparan los resultados principales de los estudios WHI, HERS y de estudios observacionales.

Esta disparidad en los resultados encontrados entre los estudios observacionales y los aleatorizados prospectivos, pudiera deberse, según

algunos autores (20) a diversas causas:

- **Características de la población:** Las mujeres que eligen tomar hormonas son generalmente más sanas que aquéllas que no lo hacen, y tienden a ser más adherentes a otras medidas de protección de la salud.
- **Captura incompleta de eventos clínicos tempranos:** Gran parte de los estudios observacionales incluyeron mujeres con varios años de TRH y siguieron comparándolas con el grupo que no se trató. Considerando que durante el primer año de TRH se produce el mayor número de eventos coronarios, (HERS y WHI), es posible que los estudios observacionales no hayan pesquisado estos casos.
- **Régimen hormonal:** La mayoría de los estudios observacionales incluyó mujeres que tomaban sólo estrógenos, y las que usaban progestágenos lo hacían en esquema secuencial. Los estudios WHI y HERS, en cambio, usaron un esquema combinado continuo, que significa exposición diaria a progestágenos, que tienen efectos CV adversos.
- **La edad:** Pareciera ser muy importante la edad de inicio de la TRH, ya que el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica arterial avanza con la edad. A los 35 años sólo existen estrías lipídicas en arterias coronarias, entre los 45 y 55 años hay progresión activa de las placas ateromatosas, y a los 65 años (edad de los estudios WHI y HERS), las lesiones ateromatosas con frecuencia desarrollan complicaciones, predominando el efecto pro-trombótico o pro-inflamatorio, asociado al uso de TRH.
- **Uso de estatinas y aspirina:** En el estudio HERS, por ser mujeres

TABLA 1. RESULTADOS DE ESTUDIOS WHI, HERS Y OBSERVACIONALES QUE UTILIZARON TERAPIA COMBINADA CON ESTRÓGENOS Y PROGESTINAS (17, 14)

Enfermedad	WHI	HERS	ESTUDIOS OBSERVACIONALES
Cáncer mama	1.26 (1.00-1.59)	1.30 (0.77-2.19)	
<5 años			1.15
>5 años			1.53
Cáncer colorectal	0.63 (0.43-0.92)	-	0.66 (0.59-0.74)
Fractura cadera	0.66 (0.45-0.98)	1.10 (0.49-2.50)	0.75 (0.68-0.84)
AVE	1.41 (1.07-1.85)	1.2 (1.0-1.4)	1.45 (1.10-1.92)
Embolía pulmonar	2.13 (1.39-3.25)	2.8 (0.9-8.7)	2.1 (1.2-3.8)
Enf. Coronaria	1.29 (1.02-1.63)	0.99 (0.80-1.22)	0.61 (0.45-0.82)

con enfermedad coronaria establecida, recibían drogas con efecto cardioprotector como estatinas y aspirina, lo que pudo haber anulado el impacto negativo de la THR sobre las coronarias ateromatosas en estas pacientes, impidiendo observar un alza moderada de eventos coronarios, como la encontrada en el estudio WHI. Un re-análisis reciente del estudio HERS concluye que las mujeres que recibieron estatinas no mostraron un incremento de la mortalidad coronaria, en contraste con lo que sucedió con las que no eran tratadas con estatinas (21).

Las directrices de la American Heart Association en el año 2004, indicaban que en mujeres menopáusicas no se debía iniciar o continuar TRH a base de estrógenos más progestágenos como prevención de enfermedades cardiovasculares.

La Cochrane Data Base of Systematic Reviews, que abordó y analizó la TRH como prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas (22), no identificó efectos protectores sobre mortalidad por cualquier causa, muerte cardiovascular, infarto no fatal, tromboembolismo venoso o accidente cerebrovascular. En mujeres asignadas aleatoriamente a TRH, se identificó una mayor incidencia de tromboembolismo venoso, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular en comparación con placebo, lo que se tradujo en la recomendación de que no debería iniciarse TRH como prevención de eventos cardiovasculares en mujeres menopáusicas con y sin enfermedad cardiovascular establecida.

MOMENTO DE INICIO DEL TRATAMIENTO HORMONAL

Se ha discutido sobre la importancia del momento de inicio de la TRH en relación con la menopausia. En una comparación de mujeres asignadas aleatoriamente a TRH o placebo según el tiempo transcurrido desde la menopausia, se comprobó que aquellas que iniciaron TRH menos de 5 años después de la menopausia, presentaban disminución de presión arterial tanto sistólica como diastólica (23). El tiempo transcurrido desde la menopausia, incide directamente sobre el grado de avance de la aterosclerosis, pudiendo explicar el efecto diferencial de los estrógenos. Es probable que el aumento precoz de eventos cardiovasculares después del inicio del tratamiento hormonal en mujeres menopáusicas mayores se relacione con los efectos proinflamatorios y/o trombogénicos.

Un análisis combinado de 2 grandes estudios (HOPE y el Menopause Study Group), que incluyeron más de 4000 mujeres menopáusicas jóvenes, mostró una baja incidencia de eventos coronarios o vasculares durante el primer año de TRH entre las mujeres sanas más jóvenes. Sin embargo, la tasa de embolia pulmonar aumentó ligeramente.

Los datos procedentes del Nurse's Health Study, un estudio observacional (24), mostró que las mujeres que iniciaron el tratamiento hormonal cerca de la menopausia tuvieron un riesgo de enfermedad coronaria significativamente menor, de 0,66, para el tratamiento con estrógenos, y de 0,72 para el tratamiento con estrógenos/progestágenos. En comparación, en

mujeres que iniciaron el tratamiento como mínimo 10 años después de la menopausia, el riesgo relativo fue de 0,87 para los estrógenos y de 0,90 para el tratamiento con estrógenos/progestágenos.

Es posible plantear que la TRH podría proteger el sistema cardiovascular de la mujer más joven, que inicia la TRH en la perimenopausia, situación que ha sido comprobada en monos y por el contrario, podría desestabilizar las placas ateromatosas de las arterias coronarias de mujeres más añosas con ateromas ya constituidos. En este sentido, el estudio EPAT que incluyó mujeres postmenopáusicas más jóvenes y sin enfermedad coronaria, que fueron randomizadas a recibir estradiol puro o placebo, demostró que la hormonoterapia retardaba el grado de progresión de la ateromatosis carotídea subclínica (25).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE LA TRH

En el estudio ESTHER, se comparó el tratamiento con estrógenos por vía oral, con la formulación de estrógenos en parche transdérmico demostrando que la vía dérmica no provocaba riesgo adicional de trombosis venosa, en mujeres con mutación protrombótica, lo que sugiere aun más la necesidad de evaluar la tolerabilidad de los estrógenos transdérmicos en ensayos clínicos aleatorizados (26). El riesgo de tromboembolismo venoso es menos probable en mujeres tratadas con estrógenos solos que en las tratadas con estrógenos/progestágenos (27), y sin un riesgo evidente de tromboembolismo venoso con la utilización de la vía transdérmica. Además, en mujeres que también recibieron una cirugía electiva no se encontraron pruebas convincentes de que se requiriera suspensión del tratamiento hormonal en el período perioperatorio. Se ha señalado al respecto, que el estradiol transdérmico podría ser más eficaz que los estrógenos conjugados por vía oral.

PRESENCIA DE CALCIO EN LAS ARTERIAS CORONARIAS

En el grupo de mujeres menopáusicas con TRH del estudio de Rancho Bernardo, se observó una disminución del Score de Calcio en las arterias coronarias evaluada mediante tomografía computarizada con haz de electrones (TAC). Estos datos podrían sugerir un efecto antiaterogénico de este tratamiento. Los resultados no difirieron entre usuarias de estrógenos y estrógenos/progestágenos, y se asociaron fuertemente con la duración del tratamiento (28). En las usuarias actuales se identificó una disminución del 60% de la probabilidad de calcificación severa de la arteria coronaria, y en las que lo habían tomado antes, una disminución no significativa del 30%, con una reducción del riesgo independiente de los factores de riesgo de enfermedad coronaria.

Un nuevo análisis del estudio WHI del 2007 (29), que midió Score de calcio en arterias coronarias con TAC encontró que las mujeres menopáusicas jóvenes, entre 50 y 59 años, tratadas con estrógenos solos, tenían una significativa menor calcificación coronaria que las asignadas a placebo. Estos hallazgos mostraron que las mujeres luego de más de 7 años de terapia con estrógenos, tenían 42% menos probabilidad de presentar calcificaciones coronarias severas comparadas con las que recibieron placebo (score de calcio >300).

ESTUDIOS FUTUROS Y PREGUNTAS SIN RESPUESTA

Aunque en la mayoría de los estudios observacionales, la TRH se inició para los síntomas derivados del inicio de la menopausia, curiosamente en los estudios aleatorizados prospectivos sobre TRH se inicia el tratamiento hormonal 10-20 años después de la menopausia. El rol que desempeña dicho intervalo sigue sin estar claro. El tiempo transcurrido desde la menopausia y el grado de aterosclerosis, pudieran influir en el efecto CV de los estrógenos, por lo que aun se requiere de estudios y análisis al respecto.

La pregunta entonces es, si el tratamiento hormonal iniciado más precozmente, en el inicio de la menopausia (momento habitual de síntomas) conferiría alguna protección cardiovascular. Un meta-análisis del año 2006 de 23 estudios randomizados prospectivos, que incluían 39.049 mujeres, con TRH y eventos cardiovasculares (30), mostró que la terapia hormonal reducía el riesgo de eventos coronarios en las mujeres más jóvenes (odds ratio:0,68), pero no en mujeres mayores (odds ratio: 1,03). En mujeres posmenopáusicas mayores, la terapia hormonal aumentó el riesgo de eventos durante el primer año y redujo los eventos después de dos años.

Estos resultados si bien son excitantes, no nos permiten usar la TRH como estrategia de prevención cardiovascular en la mujer postmenopáusica, y deben ser usadas aquellas probadamente eficaces como la aspirina y las estatinas.

Se están realizando actualmente dos estudios: Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) y Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). Ambos estudios podrían aportar mayor información, sobre cambios ateromatosis en grosor de intima-media de arterias carótidas, vía de administración y mejor momento de inicio de la TRH.

CONCLUSIONES

La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos/progestágenos vía oral, no ha demostrado reducir el riesgo cardiovascular de la mujer postmenopáusica. Sin embargo, nuevas evidencias en TRH sugieren que la vía de administración, el momento de inicio y el estado arterial previo de la mujer postmenopáusica, influyen sustancialmente en el efecto cardiovascular de los estrógenos de sustitución. En mujeres con menopausia de reciente inicio y vasos arteriales sanos, podría existir efecto benéfico de estrógenos.

Hoy, en mujeres postmenopáusicas la TRH está recomendada sólo por motivos ginecológicos, por periodos restringidos y no se recomienda como estrategia de prevención cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2003 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002. Available at http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1040391091015HDS_Stats_03.pdf.

2. Corbalán R, Nazzari C, Prieto J.C, et al, Reducción de la Mortalidad por infarto del miocardio en hospitales chilenos. Rev Med de Chile 2002; 130: 368-378.

3. Wenger NK. Coronary heart disease: The female heart is vulnerable. Prog Cardiovasc Dis. 2003; 46:199-229.

4. Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristic and left ventricular function. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 807-14.

5. Wizemann TM, Pardue ML Eds. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Board on Health Sciences Policy. Institute of Medicine, Washington DC: National Academy Press 2001.

6. Kunstmann S, Lira MT, Guarda E, et al. Riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años en personas sanas: Proyecto RICAR. Estudio de Prevención de Riesgo Cardiovascular Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Revista Chilena de Cardiología 2004; Vol 23; N°1: 13-20.

7. Lira MT, Kunstmann S, Caballero E. Cardiovascular Risk Factors in Primary Prevention: Knowledge, Attitude, Awareness and stage of behaviour change in 12.500 Chilean People. Circulation 2004; Vol 109 (on line) 26 Mayo.

8. Kunstmann S, Lira MT, Corbalán R, et al. High blood Pressure and Diabetes Play an Important Role in the Development and Prognosis of Myocardial Infarction in Women. Atherosclerosis 2006; Vol 7, N° 3.

9. Wenger N. CHD in women: clinical characteristics, gender differences and outcome improvement. Menopause Management 2001; 10 (1): 26-29.

10. Genazzani A and Gambacciani M. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International Menopause Society Expert Workshop. Climateric 2000; 3 : 233-240.

11. Mendelshon M and Karas R. The protective effects of estrogens on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999; 340 (23) : 1801-11.

12. Arteaga E. Riesgo cardiovascular en el Climaterio. En: Consenso en Climaterio 2001. Una recomendación fundamentada. Eds. E Arteaga, P Contreras y O González. Ediciones Sociedad Chilena de Climaterio. Editorial Bywaters, Santiago 2001 pp 61-73.

13. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. 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.

14. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. for HERS Research Group.

Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.

15. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:1-9.

16. 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;288:321-33.

17. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 :1701-1712.

18. US Food and Drug Administration. FDA Updates: hormone therapy information for postmenopausal women (2004). Disponible en: www.fda.gov/bbs/topic/NEWS/2004/NEW01022.html.

19. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.

20. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *New Engl J Med* 2003; 348:646-50.

21. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105:2962-7.

22. Gabriel-Sánchez R, Carmona L, Roque M, Sánchez-Gomez LM, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *The Cochrane Collaboration*. 2006; 1.

23. Brownley KA, Hinderliter AL, West SG, Grewen KM, Steege JF, Girdler SS, et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: differences associated with years since menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1052-8.

24. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health*. 2006;15:35-44.

25. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:939-53.

26. Straczek C, Oger E, De Jonage-Canonico MBY, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al, for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. *Circulation*. 2005;112:3495-500.

27. Douketis J. Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism: what's new and how do these findings influence clinical practice? *Curr Opin Hematol*. 2005;12:395-400.

28. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Hormone therapy and coronary artery calcification in asymptomatic postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Menopause*. 2005;12:40-8.

29. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification WHI-Coronary Artery Calcium Study (WHI-CACS). *New Engl J Med* 2007; 356: 2591-2602.

30. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Brief Report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older woman. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006; 21:363-6.

LOS AUTORES DECLARAN NO TENER CONFLICTOS DE INTERÉS CON LOS LABORATORIOS.