

Enfermedades cardiovasculares en la mujer (VIII)

Tratamiento hormonal sustitutivo y enfermedades cardiovasculares

Nanette K. Wenger

Emory University School of Medicine. Chief of Cardiology. Grady Memorial Hospital. Consultant. Emory Heart and Vascular Center. Atlanta. Georgia. Estados Unidos.

A pesar de los mecanismos verosímiles desde un punto de vista biológico de la protección cardíaca y de las pruebas convincentes procedentes de los estudios observacionales realizados, que sugieren que el tratamiento hormonal posmenopáusico confiere un beneficio cardiovascular, los resultados de ensayos clínicos aleatorizados, bien diseñados y desarrollados, que han incluido a mujeres sanas y a otras con coronariopatía establecida, revelan que el tratamiento no previno los episodios cardiovasculares clínicos y se asoció con acontecimientos adversos. Los resultados del ensayo clínico efectuado con raloxifeno, modulador selectivo del receptor de estrógenos, tampoco han demostrado una disminución del número de episodios coronarios adversos.

Se desconoce si el inicio más precoz de estos tratamientos, es decir, en el momento de la menopausia, se traduciría en un resultado favorable, o si diferentes preparados hormonales, dosis más bajas o vías alternativas de administración proporcionarían algún beneficio.

En la actualidad, las estrategias terapéuticas demostradas de reducción del riesgo coronario son un requisito esencial —aunque infrutilizado— para mujeres menopáusicas; dichas estrategias incluyen intervenciones en el estilo de vida y tratamientos farmacológicos coronarios. Las características basales de las mujeres menopáusicas con coronariopatía que participaron en ensayos sobre variables cardiovasculares y tratamiento hormonal menopáusico o con raloxifeno fueron muy similares; en conjunto, los factores de riesgo cardiovascular no se controlaron de forma óptima en el momento de la inclusión de las mujeres en estos ensayos, lo que sugiere que sería apropiado aplicar intervenciones más agresivas dirigidas a reducir el riesgo cardiovascular, con el objetivo de obtener resultados óptimos para mujeres menopáusicas con coronariopatía documentada¹.

Palabras clave: *Hormonas. Enfermedad cardiovascular. Coronariopatía. Mujeres.*

Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease

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 rather was associated with harms. Clinical trial of the SERM raloxifene also did not demonstrate a decrease in coronary events.

It is unknown whether the earlier initiation of such therapies, i.e., at menopause, would result in favorable outcomes; or whether different hormonal preparations, lower doses, or alternate routes of administration would confer benefit.

At present, proved coronary risk reduction strategies are requisite (albeit underutilized) for menopausal women; these include lifestyle and pharmacologic coronary preventive interventions. The baseline characteristics of menopausal women with coronary heart disease who were participants in cardiovascular outcome trials of menopausal hormone therapy or raloxifene were remarkably similar; globally, cardiovascular risk factors were not optimally controlled at entry into these trials, suggesting that more aggressive cardiovascular risk interventions are appropriate to achieve optimal target goals for menopausal women with documented coronary heart disease.¹

Key words: *Hormones. Cardiovascular disease. Coronary disease. Women.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dra. N.K. Wenger.
Emory University School of Medicine.
49 Jesse Jill Jr Drive, Atlanta, GA 30303. Estados Unidos.
Correo electrónico: nwenger@emory.edu.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los datos procedentes de estudios observacionales que indican que el tratamiento hormonal sustitutivo confiere un beneficio cardiovascular sustancial y de la mejora los diversos mecanismos (plausi-

ABREVIATURAS

apo A-1: apolipoproteína A-1.
 APT: antígeno polipeptídico tisular.
 cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.
 cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.
 MMSE: Mini Mental State Examination.
 MSRE: moduladores selectivos del receptor de estrógenos.
 PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.
 PCR: proteína C reactiva.
 TCHE: tomografía computarizada con haz de electrones.
 VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

bles desde un punto de vista biológico) de protección coronaria conferida por los estrógenos, los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, bien diseñados y realizados sobre prevención primaria y secundaria con tratamiento hormonal han demostrado más riesgo que efecto protector cardiovascular. El tratamiento hormonal sustitutivo no previno los acontecimientos cardiovasculares clínicos en mujeres sanas con enfermedad coronaria establecida²⁻⁴ sino que, por el contrario, produjo un exceso de acontecimientos adversos.

NUEVOS ENSAYOS CLÍNICOS FUNDAMENTALES

En el estudio Heart and Estrogen/progestin Replacement (HERS)², los investigadores asignaron aleatoriamente a 2.763 mujeres menopáusicas con una edad media de 67 años y enfermedad coronaria establecida a un tratamiento con un comprimido/día de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona o a placebo, y realizaron un seguimiento de más de 4 años. A pesar de los cambios anticipados en la concentración sérica de lípidos, no se detectaron diferencias significativas en las principales variables analizadas del ensayo, los acontecimientos coronarios totales y las 2 variables secundarias: infarto de miocardio no mortal y muerte coronaria. Dentro de este resultado nulo, un análisis post hoc generó preocupación al demostrar una tendencia temporal significativa que sugería un exceso de acontecimientos coronarios en las mujeres que recibieron el tratamiento hormonal durante el primer año del estudio (cociente de riesgo, 1,52), con una tendencia hacia un menor número de acontecimientos observados a los 3-5 años de seguimiento. Para determinar si en los últimos años del estudio HERS esta tendencia hacia una reducción del riesgo coronario persistiría y se traduciría en un beneficio global del tratamiento hormonal sobre el riesgo de

acontecimientos coronarios, se realizó un seguimiento adicional. Así, se siguió al 93% de las mujeres supervivientes durante 2,7 años adicionales en un estudio abierto de vigilancia de acontecimientos, el HERS II³. Se alentó a las mujeres a continuar con el tratamiento originalmente asignado, que finalmente siguió cerca de la mitad de mujeres. Tiene una especial importancia el hecho de que pocas mujeres asignadas inicialmente a placebo empezaron el tratamiento activo durante la fase abierta de seguimiento. Al término del estudio, con un período observacional medio de 6,8 años, incluso después de un ajuste para posibles factores de confusión y otros factores (utilización de aspirina, estatinas, tabaquismo, etc.), esta pauta hormonal no redujo el riesgo de acontecimientos coronarios en mujeres con enfermedad coronaria establecida, con un cociente de riesgo global de 0,99. Los resultados fueron similares entre las mujeres que cumplieron y las que no cumplieron la asignación original del tratamiento aleatorizado. A pesar de la ausencia de beneficios sobre los acontecimientos coronarios o cardiovasculares secundarios, se pudo identificar potenciales e importantes acontecimientos adversos, que incluyeron un aumento del doble en el riesgo de tromboembolismo venoso, sobre todo en los años iniciales del tratamiento hormonal, y un aumento de casi el 50% en la tasa de colecistopatía que requirió cirugía. Por lo tanto, esta pauta de estrógenos/progestágenos no sólo no confirió beneficios cardiovasculares, sino que dio lugar a acontecimientos adversos significativos. El estudio HERS puso en duda la opinión aceptada hasta entonces, ya que los resultados no validaron los hallazgos descritos en estudios observacionales. La asignación aleatoria al tratamiento hormonal comparado con placebo constituyó la mayor fortaleza del ensayo. Una observación fascinante de este estudio, que justifica una investigación en ensayos clínicos ulteriores, es la disminución de la incidencia de diabetes en mujeres con enfermedad coronaria establecida asignadas aleatoriamente al tratamiento con estrógenos/progestágenos⁵.

Los datos sobre prevención primaria derivan de un ensayo aleatorizado de tratamiento hormonal, controlado con placebo, Women's Health Initiative (WHI), que incluyó predominantemente a mujeres sanas de 50 a 79 años de edad, un tercio de las cuales se encontraba en los 50. Se asignó aleatoriamente a unas 17.000 mujeres no hysterectomizadas a recibir un comprimido/día de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona o a placebo, y alrededor de 10.000 mujeres con hysterectomía fueron asignadas a un comprimido/día de estrógenos equinos conjugados o placebo. En 2002, después de un seguimiento medio de 5,2 años, se interrumpió prematuramente el ensayo en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos debido al aumento inesperado de riesgo de cáncer de mama invasivo, que superó los límites preestablecidos. Esto se asoció con una ausencia de beneficio sobre el

riesgo global, de nuevo basado en una puntuación preestablecida de riesgo global⁴, que demostró un aumento desproporcionado del riesgo comparado con el beneficio en mujeres que recibieron tratamiento hormonal. Los riesgos para la salud de esta pauta hormonal incluyeron un aumento del 26% del riesgo de cáncer de mama invasivo, un incremento del 29% del riesgo de acontecimientos coronarios (que fueron principalmente infartos de miocardio no mortales), un ascenso del 41% en el riesgo de ictus y un aumento del doble del 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 la mortalidad total. Hay que destacar que los acontecimientos coronarios, ictus, embolismo pulmonar y cáncer de mama invasivo contribuyeron por igual a los acontecimientos adversos. El mayor riesgo de infarto de miocardio se observó en el primer año de tratamiento y el de ictus, en los primeros 2 años.

Es importante resaltar que la mayor parte de las mujeres incluidas en el estudio WHI no experimentaron acontecimientos adversos, es decir, se identificó un bajo exceso de riesgo absoluto para cada mujer. No obstante, partiendo de los datos de este ensayo puede anticiparse que se producirá un acontecimiento adverso por cada 100 mujeres tratadas con estrógenos/progestágenos durante 5 años.

Las limitaciones de este estudio incluyen tasas significativas de falta de cumplimiento y/o abandonos; por ejemplo, tasas de abandono del 42% en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos y del 38% en el grupo que recibió placebo.

En un estudio posterior del ensayo WHI sobre calidad de vida relacionada con la salud⁶ no se demostraron efectos clínicamente significativos del tratamiento hormonal sobre las variables de salud general, vitalidad, salud mental, síntomas depresivos o satisfacción sexual. Sólo entre las mujeres más jóvenes, las de 50-54 años de edad que refirieron síntomas vasomotores basales moderados o graves, se identificó una mejora de dichos síntomas y de las alteraciones del sueño, pero ninguna mejora en las otras variables de la calidad de vida relacionada con la salud. Este parámetro de calidad de vida se evaluó en todas las mujeres del WHI en el período basal y al cabo de un año, y en un subgrupo a los 3 años. El estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS), un ensayo complementario del WHI efectuado en la cohorte tratada con estrógenos/progestágenos, incluyó a 4.532 mujeres > 65 años sin demencia en el período basal^{7,8}. Aunque el riesgo absoluto de desarrollar demencia era reducido, entre las mujeres que recibieron tratamiento hormonal se identificó una probabilidad del doble de presentarla: del 66 frente al 34%. Asimismo, en un reducido porcentaje del grupo de mujeres que recibieron tratamiento hormonal se identificaron declives clínicamente im-

portantes de la cognición. Además, en mujeres receptoras de tratamiento hormonal se observaron disminuciones estadísticamente significativas y clínicamente importantes en las puntuaciones obtenidas en el Mini Mental State Examination (MMSE) modificado. En febrero de 2004, en función de los datos obtenidos a partir del WHI Memory Study, la Food and Drug Administration (FDA) exigió que en la ficha técnica se incluyera una advertencia sobre el mayor riesgo de probable demencia en mujeres > 65 años tratadas con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona⁹. Posteriormente, la FDA, basándose de nuevo en los datos del WHI, determinó que el tratamiento con un preparado a base de estrógenos más un progestágeno podría aumentar el riesgo de un resultado anómalo de la mamografía, lo que propició una evaluación adicional. También se exigió al fabricante que especificara la dosis eficaz más baja de la hormona o que mencionara que no se había determinado dicha dosis. Partiendo de esta información, un grupo de trabajo de los servicios preventivos de Estados Unidos recomendó que el tratamiento hormonal no se usara sistemáticamente para prevenir enfermedades crónicas en mujeres menopáusicas porque era probable que los efectos adversos del tratamiento superaran los beneficios para la mayor parte de mujeres. De nuevo se prestó atención a las intervenciones de eficacia demostrada para reducir el riesgo coronario en mujeres menopáusicas, como el abandono del tabaquismo, una dieta cardiosaludable, la actividad física, el control del peso y el control farmacológico de la hipertensión y la hipercolesterolemia^{10,11}. El informe de 2003 de la FDA destacaba que los preparados con estrógenos y estrógenos/progesterona no estaban aprobados como prevención cardiovascular y entrañaban un mayor riesgo de enfermedad cardíaca total, infarto de miocardio, ictus y cáncer de mama. Las recomendaciones de la FDA para la indicación aprobada del tratamiento hormonal (los síntomas menopáusicos moderados o graves) eran que debía prescribirse en la dosis eficaz más baja durante el período más breve posible. La FDA recalca la necesidad de nuevos estudios de investigación para aclarar muchas preguntas sin respuesta, específicamente para los efectos de los estrógenos o progestágenos en dosis bajas, otros tipos de estrógenos o progestágenos y otros métodos de administración hormonal (p. ej., parches transdérmicos). En el Reino Unido y Europa se realizaron recomendaciones similares de los organismos reguladores^{12,13}.

¿Cuáles son los conocimientos adquiridos desde 2002?

Después de la publicación del estudio WHI, un número considerable de mujeres estadounidenses interrumpió el tratamiento hormonal sustitutivo, tanto consultando como sin consultar con sus médicos. Esto

también sucedió en países europeos en los que el uso de hormonas era menos prevalente que en Estados Unidos. Las mujeres que utilizaban estos tratamientos para mejorar la salud tuvieron más probabilidades de interrumpirlos que las que los utilizaban para el alivio de los síntomas menopáusicos¹⁴.

El grupo del ensayo WHI tratado con estrógenos equinos conjugados¹⁵ se interrumpió en 2004 después de un seguimiento medio de casi 7 años, debido a la ausencia de mejora en la puntuación preestablecida de riesgo global. Durante el tratamiento con estrógenos aislados se identificó un aumento del riesgo de ictus similar al demostrado en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos, detectándose 12 ictus más cada año por cada 10.000 mujeres tratadas con 0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados. No se observaron efectos sobre el riesgo de cardiopatía. Se apreció una disminución del riesgo de fractura de cadera, una disminución no significativa del riesgo de cáncer de mama y ninguna disminución del riesgo de cáncer de colon. Un subanálisis reciente del grupo tratado sólo con estrógenos mostró una mayor tendencia hacia una 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 del infarto de miocardio o la muerte coronaria disminuyó en un 37%, lo que no era estadísticamente significativo, aunque la incidencia combinada de infarto de miocardio, muerte coronaria y necesidad de revascularización disminuyó un 34%, una diferencia estadísticamente significativa. Los investigadores sugieren que estos datos deberían reafirmar a las mujeres que necesitan terapia hormonal para tratar los síntomas de la menopausia.

En el ensayo Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE), mujeres menopáusicas con evidencia angiográfica de enfermedad coronaria fueron asignadas aleatoriamente en un diseño factorial de 2 x 2 a un grupo de tratamiento con un comprimido/día de estrógenos equinos conjugados únicamente o a estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (en función del estado de la histerectomía) comparado con placebo, y también a un suplemento de vitaminas antioxidantes comparado con placebo. Después de un seguimiento medio de 2,8 años, el tratamiento hormonal y los suplementos de vitaminas antioxidantes no proporcionaron beneficios cardiovasculares angiográficos o clínicos y, además, se indicó la presencia de potenciales acontecimientos adversos para cada modalidad de tratamiento¹⁶. Las mujeres con tratamiento hormonal tuvieron un mayor riesgo de mortalidad e infarto de miocardio no mortal. Un subestudio del ensayo WAVE examinó la función vasodilatadora dependiente del endotelio en las mujeres con enfermedad coronaria establecida. El tratamiento hormonal no mejoró el deterioro basal de la vasodilatación mediada por el flujo de la arteria braquial¹⁷. En el estudio WAVE, el tra-

tamiento hormonal sustitutivo se asoció con una agravación de la aterosclerosis coronaria y una exacerbación del perfil de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva y fibrinógeno) en mujeres con resultados anómalos de la prueba de tolerancia a la glucosa¹⁸.

En el estudio Estrogen and the Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT), efectuado en el Reino Unido, 1.070 mujeres que sobrevivieron a un primer infarto de miocardio fueron asignadas aleatoriamente para recibir estradiol o placebo. A los 24 meses no se observó una disminución del riesgo global de acontecimientos cardíacos adicionales ni diferencias en la frecuencia de nuevo infarto o muerte cardíaca. No obstante, debido al escaso cumplimiento con el tratamiento (50%) en el grupo de intervención y a la sustancial asignación al tratamiento hormonal en la población de control (37%), es difícil extrapolar los resultados de este ensayo a otras poblaciones¹⁹.

En el ensayo Women's Estrogen-Progestin Lipid Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELLHART), que incluyó a 226 mujeres menopáusicas con enfermedad coronaria documentada (un 50% diabéticas y un 70% de minorías raciales o étnicas), se compararon los datos angiográficos basales y del seguimiento al cabo de una media de 3,3 años²⁰. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a un grupo tratado con 17-betaestradiol, estradiol más acetato de medroxiprogesterona secuencial o placebo. En el estudio se añadió también un tratamiento hipolipidemiante. No se identificó un efecto significativo del tratamiento hormonal sobre la progresión angiográfica de la aterosclerosis coronaria. La concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) disminuyó hasta < 130 mg/dl con una combinación de dieta y tratamiento con estatinas. Durante el primer año no se identificó un aumento de los acontecimientos coronarios adversos, aunque la potencia estadística del ensayo fue limitada.

Las directrices de la American Heart Association para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres²¹ designaron el tratamiento hormonal menopáusico como intervención de clase III, es decir, sin beneficios y con potenciales efectos adversos. Las directrices indicaban que en mujeres menopáusicas no debía iniciarse o continuarse un tratamiento combinado a base de estrógenos más progestágenos como prevención de las enfermedades cardiovasculares. En el momento de la publicación del informe, también recomendó que, hasta que no se dispusiera de los resultados de los ensayos en curso, no se iniciaran o continuaran otras formas de tratamiento hormonal sustitutivo, como los estrógenos sin oposición, para prevenir enfermedades cardiovasculares en mujeres menopáusicas. Unas semanas más tarde se publicaron los resultados para el grupo del ensayo WHI tratado sólo con estrógenos, lo que elevó esta recomendación de clase III a un nivel A (basado en los datos de ensayos clínicos aleatorizados

y controlados) desde su nivel C original (es decir, basado en la opinión de los expertos).

Puesto que los estudios citados con anterioridad habían sido realizados principalmente en Estados Unidos, surgieron preguntas acerca de la generalizabilidad de estos datos a otras poblaciones. No obstante, la Cochrane Data Base of Systematic Reviews, que abordó el tratamiento hormonal sustitutivo como prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas²², no identificó efectos protectores sobre las variables cardiovasculares evaluadas: mortalidad por cualquier causa, muerte cardiovascular, infarto no mortal, tromboembolismo venoso o ictus. En mujeres asignadas aleatoriamente al tratamiento hormonal se identificó una mayor incidencia de tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar e ictus en comparación con placebo, lo que se tradujo en la recomendación de que no debería iniciarse tratamiento hormonal como prevención de los acontecimientos cardiovasculares en mujeres menopáusicas con y sin enfermedad cardiovascular establecida.

DATOS ADICIONALES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Fisiopatología

Momento de inicio del tratamiento hormonal

Se ha hecho un hincapié considerable en la importancia del momento de iniciar el tratamiento hormonal en relación con la menopausia. En una comparación de mujeres asignadas aleatoriamente a tratamiento hormonal o placebo según el tiempo transcurrido desde la menopausia se comprobó que las mujeres que iniciaron el tratamiento menos de 5 años después de la menopausia mostraban una disminución de los valores de presión arterial tanto sistólica como diastólica, probablemente relacionada con una reducción de la concentración circulante de noradrenalina y de las resistencias vasculares sistémicas²³. El tiempo transcurrido desde la menopausia puede representar un estadio diferente de la aterosclerosis y el consiguiente efecto diferencial de los estrógenos, lo que proporcionaría «una ventana de oportunidad» para el tratamiento con estrógenos. Además, las características basales, tanto las reconocidas como las no determinadas, parecen desempeñar un importante papel. En un estudio basado en la población de mujeres suecas se demostró que un nivel más bajo de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y la mayor educación recibida se asociaban con la utilización de hormonas, incluso después de un ajuste mediante un análisis de regresión logística múltiple²⁴.

Una revisión reciente destaca la importancia de los cambios dependientes de la edad en la enfermedad vascular y la farmacología de los diferentes estróge-

nos, en un esfuerzo para examinar la importancia del momento y el tipo de estrógenos con respecto a la disminución del riesgo cardiovascular. En un intento de reconciliar las discrepancias entre los datos observacionales y los resultados de los ensayos aleatorizados, controlados, se ha postulado que el momento del inicio del tratamiento hormonal después de la menopausia puede influir en la eficacia terapéutica, con una mejora de la salud cardiovascular al iniciar el tratamiento que potencialmente contribuye a la cardioprotección. Además, se ha señalado que el estradiol transdérmico podría ser más eficaz que los estrógenos equinos conjugados por vía oral. También se destacan las diferencias genéticas²⁵.

Un análisis combinado de 2 grandes ensayos que incluyeron a mujeres menopáusicas jóvenes, el estudio HOPE y el Menopause Study Group, con una cohorte combinada de 4.065 mujeres, indicó una baja incidencia de acontecimientos coronarios y otros acontecimientos vasculares durante el primer año de tratamiento hormonal entre las mujeres sanas más jóvenes. Sin embargo, la tasa de embolismo pulmonar aumentó ligeramente. El autor sugirió que los acontecimientos coronarios adversos tenían una menor probabilidad de aparición en las mujeres asintomáticas sanas más jóvenes.

Es probable que el aumento precoz de acontecimientos cardiovasculares después del inicio del tratamiento hormonal en mujeres menopáusicas mayores se relacione con los efectos proinflamatorios y/u hormonales trombogénicos. No obstante, los datos son contradictorios. A pesar de que el inicio del tratamiento hormonal después de un infarto de miocardio aumentó significativamente el riesgo de angina inestable, la mortalidad y el nuevo infarto, el tratamiento hormonal crónico se asoció con una mejora de la supervivencia en mujeres que recibieron una cirugía mediante *bypass* coronario. También se ha señalado una mejora del resultado con angioplastia electiva o la implantación de un *stent* en mujeres tratadas con hormonas. No está claro si estos últimos hallazgos podrían reflejar otras características de estas pacientes. En un estudio prospectivo realizado en mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo antes de cirugía mediante *bypass* de la arteria coronaria no se encontró un mayor riesgo de resultados adversos²⁷.

Una revisión reciente plantea algunas preguntas que suponen verdaderos retos terapéuticos. Si aceptamos que los resultados de los ensayos aleatorizados no han respaldado los datos observacionales que señalan un beneficio cardiovascular del tratamiento hormonal en mujeres menopáusicas mayores, ¿cuál es el cociente riesgo:beneficio en mujeres más jóvenes que utilizan tratamiento hormonal para los síntomas menopáusicos? ¿Compensan los beneficios cardiovasculares conferidos por las hormonas en los años perimenopáusicos sus riesgos en estas mujeres?²⁸.

Efectos vasculares

Para evaluar la vasodilatación mediada por el flujo dependiente del endotelio se diseñó un ensayo aleatorizado que comparaba los estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona frente al modulador selectivo del receptor estrogénico raloxifeno en mujeres menopáusicas. El tratamiento hormonal aumentó la vasodilatación mediada por el flujo un 67%, sin que se observaran cambios con respecto al período basal en el grupo tratado con raloxifeno ($p < 0,01$). A pesar de que la concentración sérica de endotelina 1 disminuyó desde el período basal con ambos tratamientos, la diferencia sólo fue estadísticamente significativa en el grupo con tratamiento hormonal²⁹. En comparación, un ensayo en el que se asignó aleatoriamente a las mujeres a un tratamiento con estradiol transdérmico más noretisterona o a raloxifeno oral demostró que ambos tratamientos disminuyeron los valores de presión arterial y la velocidad del pulso carotídeo-femoral. Además, el efecto de raloxifeno sobre la distensibilidad vascular fue independiente del efecto sobre la presión arterial³⁰.

Efecto sobre la concentración sérica de lípidos-lipoproteínas

En Taiwán, un estudio aleatorizado sobre tratamiento con estrógenos equinos conjugados con 2 progestágenos diferentes (dihydrogesterona comparado con acetato de medroxiprogesterona) examinó el efecto sobre los perfiles de lipoproteínas. Ambas pautas disminuyeron la concentración sérica de colesterol total y del cLDL, y aumentaron por igual las concentraciones séricas de triglicéridos, pero en el grupo tratado con estrógenos equinos conjugados más dihydrogesterona se identificó un efecto más favorable sobre la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)³¹.

El aumento de la concentración sérica del cHDL (protector) mediante el tratamiento con estrógenos y la reducción del efecto con la adición de los progestágenos se explican porque los estrógenos posmenopáusicos aumentan la tasa de producción y la concentración sérica. Sin embargo, hay una disminución de la producción de apo A-1 cuando se añade el progestágeno³².

Efectos sobre la presión arterial

Los valores de presión arterial se estudiaron en mujeres menopáusicas hipertensas que recibieron tratamiento hormonal para atenuar el efecto de los síntomas menopáusicos. Este tratamiento no se asoció con un cambio de la presión arterial sistólica, mientras que la presión arterial diastólica disminuyó ligeramente. No obstante, el tratamiento se asoció con un aumento de la necesidad de administrar fármacos an-

tihipertensivos durante todo el período de seguimiento³³.

Además, el tratamiento hormonal alteró las respuestas cardiovasculares a los factores relacionados con el estrés determinados en el laboratorio. Así, los estrógenos más progestágenos disminuyeron las respuestas de la presión arterial sistólica y diastólica durante la situación estresante de hablar en público. Por el contrario, esto no se observó con otras pautas del tratamiento hormonal³⁴.

Otros hallazgos de laboratorio

En el estudio observacional WHI, la utilización autoevaluada de hormonas se asoció con una concentración sérica menos favorable de proteína C reactiva y triglicéridos, mientras que mostró efectos favorables sobre el antígeno polipeptídico tisular (APT), la concentración de homocisteína y la de cHDL³⁵.

Enfermedad coronaria angiográfica

Un examen retrospectivo de los datos del cateterismo cardíaco inicial demostró que las usuarias tanto de estrógenos como de estrógenos/progestágenos tenían una menor probabilidad de presentar enfermedad coronaria angiográfica que las no usuarias. Después de un ajuste para los factores demográficos, de riesgo coronario y las comorbilidades no se identificó un efecto protector aparente del tratamiento hormonal de combinación. Sin embargo, la asociación con los estrógenos sin oposición persistió incluso después de un ajuste para las características de las pacientes, lo que indica que el tratamiento con estrógenos sin oposición puede conferir efectos protectores³⁶.

Ictus

A pesar de que las mujeres premenopáusicas presentan un menor riesgo de ictus que los varones de edad similar, la incidencia de esta complicación en mujeres aumenta considerablemente después de la menopausia. El ictus es la tercera causa de muerte en mujeres. Un metaanálisis de 28 ensayos clínicos, que incluyó un total de 39.769 mujeres, examinó la asociación entre el tratamiento hormonal sustitutivo y el ictus posterior. El tratamiento hormonal sustitutivo se asoció significativamente con ictus total, ictus no mortal, ictus mortal o con discapacidad e ictus isquémico, con una tendencia hacia un mayor número de ictus mortales. No se identificó una asociación con el ictus hemorrágico ni con los episodios isquémicos transitorios. La asociación con el ictus isquémico fue especialmente destacada y, entre las mujeres que lo presentaron, las usuarias actuales de tratamiento hormonal tuvieron un peor desenlace. No se detectaron

diferencias entre los ensayos sobre tratamiento con estrógenos sin oposición y las combinaciones de estrógenos/progestágenos³⁷.

El análisis de una base de datos informatizada de farmacia señaló un mayor riesgo de ictus isquémico asociado con el tratamiento con estrógenos equinos conjugados que con estrógenos esterificados de forma aislada, lo que indica que los efectos de este último tratamiento sobre el riesgo de las variables cardiovasculares deben seguir siendo estudiados.

El estradiol aumentó el riesgo de ictus en el WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial), pero en un ensayo aleatorizado y a doble ciego, el tratamiento con estradiol no afectó significativamente a las variables cognitivas después de una media de 3,5 años. Entre las mujeres con resultados normales del MMSE en el período basal, el estradiol puede reducir el riesgo de declive cognitivo³⁸.

La utilización de estatinas se asoció con una disminución de las variables relacionadas con la enfermedad coronaria, la mortalidad por cualquier causa y la trombosis venosa en mujeres asignadas al tratamiento hormonal de la cohorte del HERS. Sin embargo, la utilización de estatinas no alteró el riesgo de todos los ictus mortales, los ictus isquémicos mortales o los ictus hemorrágicos mortales³⁹.

No se conocen los mecanismos por los que el tratamiento hormonal aumenta el riesgo de ictus^{40,41}. Los factores potencialmente implicados incluyen: las variables favorecedoras de las respuestas inflamatorias, la activación del sistema de la coagulación, los posibles efectos adversos sobre la función endotelial en el contexto de una edad avanzada, la hipertensión y la diabetes. Sin embargo, esto contrasta con la mejoría producida por los estrógenos en los perfiles de lípidos, el aumento del flujo sanguíneo endotelial y la posibilidad de atenuar los mecanismos secundarios de la lesión cerebral después de un ictus. Con independencia de las hormonas, las diferencias de sexo observadas en el cerebro también explicarían la razón de que varones y mujeres respondan de manera diferente al tratamiento con aspirina para la prevención del ictus.

Tromboembolismo venoso

Tanto el tratamiento hormonal sustitutivo como los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE) se asocian con un aumento de 2-3 veces del riesgo de tromboembolismo venoso. En una revisión sistemática y un metaanálisis llevado a cabo por el grupo de trabajo de los servicios preventivos de Estados Unidos⁴² se llegó a la conclusión de que el riesgo de tromboembolismo venoso es mayor en el primer año de utilización. La asociación del tratamiento con estrógenos y progestágenos con el tromboembolismo venoso se examinó con detalle en la Women's Health Initiative y se investigó la relación con las variantes

genéticas basales. Comparado con placebo, el tratamiento con estrógenos más progestágenos duplicó el riesgo de trombosis venosa, que fue mayor en las mujeres con sobrepeso y obesas. El factor V de Leiden aumentó 6,69 veces el riesgo de trombosis asociado al tratamiento hormonal, pero otras variantes genéticas no modificaron esta asociación⁴³. En comparación con el tratamiento con estrógenos por vía oral, la formulación de estrógenos en parche transdérmico no confirmó un riesgo adicional en mujeres en las que se detectó una mutación protrombótica, lo que sugiere todavía más la necesidad de evaluar la tolerabilidad de los estrógenos transdérmicos en ensayos clínicos aleatorizados⁴⁴.

La utilidad del tratamiento hormonal en mujeres menopáusicas con una sospecha de trombosis venosa profunda se investigó en un estudio prospectivo de casos-controles después de un ajuste para otros factores que podrían influir en los resultados. El aumento del riesgo del tratamiento con estrógenos sin oposición no fue estadísticamente significativo, pero el tratamiento con estrógenos/progestágenos se asoció con un riesgo doble de trombosis venosa profunda⁴⁵. Los datos de una organización de mantenimiento de la salud de gran tamaño indicaron que los estrógenos equinos conjugados, pero no los esterificados, se asociaban con un mayor riesgo de trombosis venosa⁴⁶.

Una revisión del riesgo de tromboembolismo venoso con tratamiento hormonal menopáusico⁴⁷ ha ofrecido indicaciones para el tratamiento clínico. El riesgo de tromboembolismo venoso es menos probable en mujeres tratadas con estrógenos solos que en las tratadas con estrógenos/progestágenos, 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 la suspensión del tratamiento hormonal en el período perioperatorio.

Síndromes coronarios agudos

El efecto del uso de hormonas femeninas en mujeres con síndromes coronarios agudos se investigó en los ensayos SYMPHONY y SYMPHONY II. La utilización de hormonas fue reducida y el tratamiento predominante consistió en estrógenos solos. No se identificó una asociación con una mejora de los resultados a medio plazo (90 días y un año). En concreto, las tasas de mortalidad, ictus, infarto de miocardio y las variables combinadas no difirieron entre usuarias de hormonas y no usuarias⁴⁸.

Arteriopatía periférica

Un detallado análisis del ensayo clínico aleatorizado WHI, en el que se administró tratamiento con estróge-

nos/progestágenos frente a placebo, demostró que los acontecimientos relacionados con arteriopatía periférica clínica no difirieron entre los grupos de tratamiento. En este estudio, para poder clasificar un acontecimiento como relacionado con la arteriopatía periférica se requería que el paciente hubiera estado hospitalizado durante toda la noche⁴⁹.

En la cohorte de mujeres menopáusicas con enfermedad coronaria documentada del estudio HERS, la insuficiencia renal se asoció independientemente con acontecimientos relacionados con arteriopatía periférica. La insuficiencia renal es un equivalente de riesgo coronario que predice la enfermedad coronaria y el iclus, pero todavía necesitaríamos confirmar que esta asociación es «independiente» de otros factores y predice los acontecimientos futuros relacionados con la arteriopatía periférica⁵⁰.

Salud psicológica

En el estudio Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), patrocinado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), el tratamiento hormonal se asoció sistemáticamente con una mejor salud psicológica en mujeres de raza blanca, en las que se observó un menor número de síntomas de depresión y menores puntuaciones de agresividad y cinismo. En mujeres de raza negra también se detectaron menores puntuaciones de agresividad y cinismo. En mujeres tanto negras como blancas con síntomas menopáusicos se observó una mejor salud psicológica con el tratamiento hormonal⁵¹.

Rendimiento físico

En un pequeño estudio aleatorizado efectuado con tratamiento con estradiol y progesterona micronizada no se identificaron ventajas del tratamiento hormonal en el rendimiento del ejercicio máximo después de 3 meses de tratamiento⁵².

En un subanálisis preespecificado de dicho estudio se evaluó el efecto del tratamiento hormonal sobre el rendimiento físico en mujeres de edad avanzada que vivían en esa comunidad. No se identificó un efecto estadísticamente significativo sobre la cognición o el equilibrio, ni se observó una prevención del declive relacionado con la edad de las variables físicas, como la movilidad, la capacidad para levantarse de una silla, las actividades autoevaluadas de la vida diaria y las puntuaciones de actividad física o de caídas⁵³.

Hallazgos diversos

Presencia de calcio en las arterias coronarias

En el grupo de mujeres menopáusicas con tratamiento hormonal sustitutivo de la cohorte del estudio

de Rancho Bernardo se observó una disminución destacada de la puntuación de calcio en las arterias coronarias evaluada mediante tomografía computarizada con haz de electrones (TCHE). Estos datos sugerían 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 tratamiento⁵⁴. 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, una disminución no significativa del 30%, con una reducción del riesgo independiente de los factores de riesgo de enfermedad coronaria. En otras publicaciones que han analizado la relación del tratamiento hormonal con la presencia de calcio en las arterias coronarias se han obtenido resultados poco concluyentes. El ensayo Healthy Women's Study (HWS) puso de relieve que la distribución del calcio en las arterias coronarias no difirió significativamente entre 443 mujeres tratadas o no con hormonas que habían iniciado la menopausia 8 años atrás. El calcio coronario se determinó mediante TCHE. Las mujeres tratadas con hormonas presentaron concentraciones más bajas de cLDL, pero también mostraron concentraciones más altas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de gran tamaño⁵⁵.

Variabilidad de la frecuencia cardiaca e intervalo QT

El estradiol solo y el estradiol más noretisterona no afectaron a la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante 24 h. Los autores consideraron que estos hallazgos coincidían con la ausencia de efecto cardiovascular protector del tratamiento hormonal según lo descrito en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados⁵⁶. En un pequeño ensayo sobre suspensión del tratamiento con estrógenos/progestágenos no se identificaron efectos adversos sobre la integridad del control autónomo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, lo que indica que este tratamiento hormonal desempeña un papel limitado en la modulación autónoma de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y también que las mujeres menopáusicas asintomáticas pueden interrumpir el tratamiento sin riesgos⁵⁷.

Los datos del estudio sobre intervención dietética de la Women's Health Initiative (34.378 mujeres) compararon el intervalo QT del ECG partiendo del uso actual de estrógenos sin oposición o un tratamiento combinado a base de estrógenos/progestágenos. El tratamiento con estrógenos sin oposición prolongó ligeramente la repolarización miocárdica (determinada mediante el intervalo QT), invirtiéndose el efecto con los progestágenos. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos⁵⁸.

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO

Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (MSRE) son fármacos no esteroideos que se unen con una afinidad elevada a los receptores de los estrógenos y favorecen sus efectos específicos en diferentes tejidos. El MSRE raloxifeno, un derivado no esteroide del benzotiofeno, ejerce efectos similares a un agonista estrogénico sobre los huesos y sobre los factores de riesgo cardiovascular, mientras que muestra efectos antagonistas de los estrógenos sobre la mama y el útero. En el ensayo clínico Raloxifene Use for the Heart (RUTH), se estudió este fármaco para determinar sus efectos cardioprotectores y sus efectos sobre la prevención del cáncer de mama invasivo. En este ensayo efectuado en 10.101 mujeres menopáusicas > 55 años con enfermedad coronaria documentada o con un riesgo elevado de acontecimientos coronarios mayores se asignaron aleatoriamente al grupo raloxifeno o a placebo con un seguimiento estimado de 5-7 años⁵⁹. Los moduladores selectivos del receptor estrogénico no son apropiados para tratar los síntomas menopáusicos, pero son eficaces en el tratamiento y la prevención del cáncer de mama.

El raloxifeno no produjo efectos sobre los acontecimientos coronarios (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio u hospitalización por síndrome coronario agudo), pero redujo significativamente el riesgo de cáncer de mama invasivo en un 44%. Se identificó una disminución del riesgo de fracturas vertebrales clínicas y un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso. No se detectaron diferencias en los ictus en conjunto o en la mortalidad total, pero se observó un aumento del riesgo de ictus mortal en el grupo tratado con raloxifeno. Por lo tanto, el fármaco no produjo efectos cardioprotectores en mujeres menopáusicas con un mayor riesgo de acontecimientos coronarios⁶⁰.

OTROS PREPARADOS, PAUTAS Y SISTEMAS DE DISTRIBUCIÓN DEL TRATAMIENTO HORMONAL

Probablemente, el tipo de preparado hormonal administrado es importante. De hecho, hay dudas respecto a los motivos y los mecanismos por los que algunos preparados de progestágenos contrarrestan los beneficios vasculares de los estrógenos. Las diferencias en los resultados también pueden guardar relación con la vía de administración: oral frente a transdérmica.

Como ejemplo, un estudio aleatorizado con un número reducido de pacientes sobre dosis bajas comparadas con dosis convencionales de tratamiento hormonal demostró efectos comparables sobre la concentración de lipoproteínas, vasodilatación mediada por el flujo y concentraciones de antígeno PAI-I. Además, el trata-

miento en dosis bajas no aumentó la concentración de PCR o del fragmento 1 + 2 de protrombina⁶¹. Entre otros, este estudio proporciona una base para emprender un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo de investigar si el tratamiento hormonal en dosis bajas es cardioprotector.

Otro pequeño ensayo aleatorizado sobre tratamiento con estradiol transdérmico y noretisterona comparado con placebo demostró efectos beneficiosos sobre la función vascular y los marcadores de riesgo coronario⁶².

La genisteína, un fitoestrógeno con propiedades moduladoras selectivas del receptor estrogénico, fue comparado con placebo en 60 mujeres menopáusicas y se analizó su efecto sobre los marcadores de riesgo cardiovascular. El preparado disminuyó significativamente la concentración sérica de glucosa en ayunas, insulina en ayunas y fibrinógeno, al igual que la concentración de globulina aglutinante de la hormona sexual y de osteoprotegerina⁶³. En una revisión de los estrógenos vegetales (conocidos como fitoestrógenos), administrados en forma de suplementos o a través de la dieta para reemplazar las formas tradicionales de tratamiento estrogénico, se llegó a la conclusión de que no se dispone de pruebas suficientes para recomendar su uso en lugar del tratamiento tradicional con estrógenos o para hacer recomendaciones a las mujeres acerca del uso de fitoestrógenos específicos⁶⁴.

En otro estudio aleatorizado a pequeña escala que comparó el tratamiento hormonal en dosis bajas (progesterona micronizada más estrógenos equinos conjugados) con tibolona, ambos tratamientos mejoraron de manera similar la respuesta mediada por el flujo sin un aumento significativo de la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad. La tibolona es un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, androgénicas y progestagénicas utilizado para el alivio de los síntomas menopáusicos y la prevención de la pérdida ósea menopáusica⁶⁵.

PREGUNTAS SIN RESPUESTAS

No se ha aclarado si la exposición a estrógenos endógenos desempeña un papel significativo en las manifestaciones retardadas de la aterosclerosis coronaria en mujeres o si proporciona una explicación para las diferencias en las tasas de enfermedad coronaria entre varones y mujeres. Se ha postulado que el tratamiento hormonal exógeno en general o las hormonas exógenas específicas no conferirían dicho beneficio debido a los efectos inflamatorios o protrombóticos. El potencial de los efectos cardioprotectores de los estrógenos endógenos es la base de las estrategias hormonales profilácticas administradas durante los años de la menopausia.

Aunque en la mayoría de los estudios observacionales el tratamiento hormonal se inició para los síntomas menopáusicos en el momento de la aparición de la me-

nopausia, curiosamente en los ensayos aleatorizados controlados sobre tratamiento hormonal se ha iniciado el tratamiento 10-20 años después de la menopausia. El papel que desempeña dicho intervalo sigue sin estar claro. Los estudios básicos publicados señalan que el tiempo transcurrido desde la menopausia y el grado de aterosclerosis pueden influir en las acciones cardiovasculares de los estrógenos, lo que requiere nuevos y rigurosos análisis. Mientras tanto, necesitamos investigar con mayor detalle el potencial cardioprotector y evaluar la tolerabilidad/riesgos cardiovasculares de las mujeres con tratamiento hormonal para los síntomas de la menopausia. Entre las preguntas fundamentales que se plantean destaca si el tratamiento hormonal iniciado más precozmente en la transición de la menopausia (el momento habitual en el que su utilización alivia los síntomas menopáusicos) conferiría cardioprotección o reduciría el riesgo cardiovascular. Una búsqueda en bases de datos de estudios aleatorizados y controlados de terapia hormonal con resultados cardiovasculares⁶⁶ sugiere que la terapia hormonal reduce 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. Estas conclusiones se basan en 23 ensayos que incluían 39.049 participantes.

Además, estas investigaciones deben abordar las diferentes dosis, formulaciones y mecanismos de distribución del tratamiento hormonal menopáusico.

Debido a la discrepancia entre los estudios observacionales y los ensayos clínicos de la WHI, se analizaron los datos correspondientes de 53.054 mujeres incluidas en el estudio observacional, un tercio de las cuales usaba estrógenos/progestágenos en el período basal. En este estudio, las estimaciones del cociente de riesgo de enfermedad coronaria, ictus y tromboembolismo venoso para los estrógenos/progestágenos fueron un 39-48% más bajas que en el ensayo clínico, incluso tras un ajuste para la edad. Los cocientes de riesgo del tratamiento con estrógenos/progestágenos tendieron a disminuir con el tiempo, de modo que las estimaciones del cociente de riesgo de dicho estudio observacional reflejan predominantemente el uso más a largo plazo, mientras que las estimaciones del cociente de riesgo del ensayo clínico reflejan el uso a más corto plazo. Se ha señalado que el ajuste para el tiempo desde el inicio del tratamiento hormonal y los factores de confusión hace coincidir el cociente de riesgo obtenido en los estudios observacionales para el tratamiento con estrógenos/progestágenos con el descrito en los ensayos clínicos. Este análisis refuerza la observación de un aumento precoz del riesgo cardiovascular del tratamiento con estrógenos/progestágenos en el ensayo de la WHI, en consonancia con lo observado en el estudio HERS. Esto, y las diferencias en la

distribución del tiempo desde el inicio del tratamiento con estrógenos/progestágenos, podría explicar algunas de las discrepancias, pero no proporciona una explicación completa de las diferencias entre los cocientes de riesgo de ictus⁶⁷.

Los datos procedentes del Nurse's Health Study, un ensayo observacional autoevaluado⁶⁸, revelaron 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 sin oposición 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 sin oposición y de 0,90 para el tratamiento con estrógenos/progestágenos. Aunque estos datos sugieren que el momento de iniciar el tratamiento hormonal en relación con la menopausia y/o la edad puede influir en el riesgo coronario, se ha señalado que la mayor parte de las mujeres con menopausia reciente son candidatas apropiadas al tratamiento hormonal debido a los síntomas vasomotores. El riesgo de ictus, embolismo pulmonar y posible cáncer de mama, tanto a partir de los datos de los ensayos clínicos aleatorizados como de los estudios observacionales, modera la indicación general del uso a largo plazo para la prevención de enfermedades crónicas.

En el Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)⁶⁹, mujeres de 40-55 años de edad serán asignadas aleatoriamente a un tratamiento oral con estrógenos equinos conjugados, estrógenos transdérmicos o placebo para examinar los efectos de estas terapias en la población perimenopáusica más joven.

El papel de las variantes genéticas no se conoce por completo y, sin lugar a dudas, puede representar un área de fructífera investigación.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Julia C. Wright y C. Jeanette Zahler por su ayuda experta en la preparación del manuscrito y a Carl (Woody) Woodworth por sus comentarios de utilidad en la revisión de los estudios publicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wenger NK, Geiger MJ. Baseline characteristics of menopausal women with coronary heart disease in cardiovascular outcomes clinical trials of menopausal hormone therapy or raloxifene. *Contemporary Clinical Trials*. 2005;26:612-15.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, 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.

3. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al, for the 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.
4. 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.
5. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, 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.
6. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003;348:1839-54.
7. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2651-62.
8. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al, for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2663-72.
9. US Food and Drug Administration. FDA Updates: hormone therapy information for postmenopausal women [accedido 28 Oct 2004]. Disponible en: www.fda.gov/bbs/topic/NEWS/2004/NEW01022.html.
10. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific review. *JAMA*. 2002;288:872-81.
11. US Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. *Ann Intern Med*. 2002;137:834-9.
12. Committee on Safety of Medicines. Review of the evidence on the long-term safety of HRT. *Curr Probl Pharmacovigilance*. 2004;30:4-7.
13. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. 3 December 2003. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>.
14. Barber CA, Margolis K, Luepker RV, Arnett DK. The impact of the Women's Health Initiative on discontinuation of postmenopausal hormone therapy: The Minnesota Heart Survey (2000-2002). *J Women's Health*. 2004;13:975-85.
15. 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.
16. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2432-40.
17. Kelemen M, Vaidya D, Waters DD, Howard BV, Cobb F, Younes N, et al. Hormone therapy and antioxidant vitamins do not improve endothelial vasodilator function in postmenopausal women with established coronary artery disease: a substudy of the Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE) trial. *Atherosclerosis*. 2005;179:193-200.
18. Howard BV, Hsia J, Ouyang P, Van Voorhees L, Lindsay J, Silverman A, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation*. 2004;110:201-6.
19. The ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360:2001-8.
20. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al, for the Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2003;349:535-45.
21. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobus N, Fabunmi RP, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation*. 2004;109:672-92.
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. Shakir YA, Samsioe G, Nyberg P, Lidfeldt J, Nerbrand C. Cardiovascular risk factors in middle-aged women and the association with use of hormone therapy: results from a population-based study of Swedish women. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study. *Climacteric*. 2004;7:274-83.
25. Dubey RK, Imthurn B, Barton M, Jackson EK. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: Importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovasc Res*. 2005;66:295-306.
26. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women. Results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med*. 2004;164:482-4.
27. Nussmeier NA, Mora-Mangano C, Fontes M, Schwann NM, Mangano DT, for the Investigators of the Ischemia and Education Foundation and the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Hormone replacement therapy is safe in women undergoing coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J*. 2005;32:507-14.
28. Mikkola TS, Clarkson TB, Notelovitz M. Postmenopausal hormone therapy before and after the women's health initiative study: what consequences? *Ann Med*. 2004;36:402-13.
29. Cerquetani E, Vitale C, Mercurio G, Fini M, Zoncu S, Rosano GMC. Comparative vascular effects of hormone replacement therapy and raloxifene in women at increased cardiovascular risk. *Gynecol Endocrinol*. 2004;18:291-8.
30. Da Costa LS, De Oliveira MA, Rubim VSM, Wajngarten M, Aldrighi JM, Rosano GM, et al. Effects of hormone replacement therapy or raloxifene on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in treated hypertensive postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2004;94:1453-6.
31. Chang T-C, Lien Y-R, Chen M, Cheng S-P, Chen R-J, Chow S-N. Effect of conjugated equine estrogen in combination with two different progestogens on the risk factors of coronary heart disease in postmenopausal Chinese women in Taiwan: a randomized one-year study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:661-6.
32. Lamou-Fava S, Postfai B, Diffenderfer M, DeLuca C, O'Connor J Jr, Welty FK, et al. Role of the estrogen and progestin in hormonal replacement therapy on apolipoprotein A-I kinetics in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:385-91.
33. Karalis I, Beevers DG, Beevers M, Lip GYH. Hormone replacement therapy and arterial blood pressure in postmenopausal women with hypertension. *Blood Pressure*. 2005;14:38-44.
34. Matthews KA, Owens JF, Salomon K, Harris KF, Berga SL. Influence of hormone therapy on the cardiovascular responses to stress of postmenopausal women. *Biol Psychol*. 2005;69:39-56.

35. Langer RD, Pradhan AD, Lewis CE, Manson JE, Rossouw JE, Hendrix SL, et al. Baseline associations between postmenopausal hormone therapy and inflammatory, haemostatic, and lipid biomarkers of coronary heart disease. The Women's Health Initiative Observational Study. *Thromb Haemost.* 2005;93:1108-16.
36. Husak L, Vaccarino V, Veledar E, Murrah N, Wenger NK. Comparison of angiographic findings among postmenopausal women using unopposed estrogen, estrogen/progestin combinations, and nonusers. *Am J Cardiol.* 2004;93:563-8.
37. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ.* 2005;330:342-5.
38. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: Results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:387-93.
39. Bushnell CD, Newby LK, Goldstein LB, Lin F, Yaffe K, Simon JA. Statin use and stroke outcomes in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Neurology.* 2004;62:968-70.
40. Wise PM, Dubal DB, Rau SW, Brown CM, Suzuki S. Are estrogens protective or risk factors in brain injury and neurodegeneration? Reevaluation after the Women's Health Initiative. *Endocrine Reviews.* 2005;26:308-12.
41. Bushnell CD. Oestrogen and stroke in women: assessment of risk. *Lancet Neurol.* 2005;4:743-51.
42. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;136:680-90.
43. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1573-80.
44. Straczek C, Oger E, De Jonage-Canonica MBY, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al, for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. *Circulation.* 2005;112:3495-500.
45. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, Anderson DR, Crowther MA, Bates SM, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemast.* 2005;3:943-8.
46. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1581-7.
47. 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.
48. Parsons E, Newby K, Bhapkar MV, Alexander KP, White HD, Shah SH, et al, for the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Investigators. Postmenopausal hormone use in women with acute coronary syndromes. *J Women's Health.* 2004;13:863-71.
49. Hsia J, Criqui MH, Rodabough RJ, Langer RD, Resnick HE, Phillips LS, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease. The Women's Health Initiative. *Circulation.* 2004;109:620-6.
50. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1046-51.
51. Olson MB, Merz CNB, Shaw LJ, Mankad S, Reis SE, Pohost GM, et al, for the WISE Study Group. Hormone replacement, race, and psychological health in women: A report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Women's Health.* 2004;13:325-32.
52. Kirwan LD, MacLusky NJ, Shapiro HM, Abramson BL, Thomas SG, Goodman JM. Acute and chronic effects of hormone replacement therapy on the cardiovascular system in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1618-29.
53. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med.* 2005;118:1232-9.
54. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Hormone therapy and coronary artery calcification in asymptomatic postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Menopause.* 2005;12:40-8.
55. Mackey RH, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Holubkov R, Matthews KA. Hormone therapy, lipoprotein subclasses, and coronary calcification. The Healthy Women Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:510-5.
56. Fernandes EO, Moraes RS, Ferlin EL, Wender MCO, Ribeiro JP. Hormone replacement therapy does not affect the 24-hour heart rate variability in postmenopausal women: results of a randomized, placebo-controlled trial with two regimens. *PACE.* 2005;28:S172-77.
57. Weissman A, Lowenstein L, Porat M, Geva A, Rosenstein Y. The effect of hormone replacement therapy cessation on heart rate variability in postmenopausal women. *Clin Auton Res.* 2005;15:411-3.
58. Kadish AH, Greenland P, Limacher MC, Frishman WH, Daugherty SA, Schwartz JB. Estrogen and progestin use and the QT interval in postmenopausal women. *ANE.* 2004;9:366-74.
59. Wenger NK, Barrett-Connor E, Collins P, Grady D, Kornitzer M, Mosca L, et al, for the RUTH Investigators. Baseline characteristics of participants in the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) trial. *Am J Cardiol.* 2002;90:1204-10.
60. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al, for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N. Engl J Med.* 2006;355:125-37.
61. Koh KK, Shin M-S, Sakuma I, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1516-21.
62. Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, Whitehead MI, Guilford S, Proudler AJ. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement therapy on cardiovascular risk markers. *Br J Haematol.* 2004;124:802-8.
63. Crisafulli A, Altavilla D, Marini H, Bitto A, Cucinotta D, Frisina N, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Menopause.* 2005;12:186-92.
64. Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med.* 2001;161:1161-72.
65. Koh KK, Han SH, Shin M-S, Ahn JY, Lee Y, Shin EK. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover study. *Eur Heart J.* 2005;26:1362-8.
66. 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.
67. Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, Howard BV, Pettinger M, Anderson G, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative Clinical Trial. *Am J Epidemiol.* 2005;162:404-14.
68. 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.
69. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric.* 2005;8:3-12.