

# Tratamiento hormonal sustitutivo en la prevención de la cardiopatía isquémica en la mujer. Argumentos a favor

Albert Cabero Roura

Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'HebrOn. Barcelona.

Numerosas evidencias han constatado las acciones fisiológicas de los esteroides sexuales sobre el sistema cardiovascular. Por otro lado, la coherencia de los resultados de muchos estudios epidemiológicos objetivan una acción positiva de estradiol sobre la aparición de la enfermedad cardiovascular, específicamente sobre la inhibición de la aterosclerosis y el control del funcionamiento de la pared vascular.

Desde un punto de vista experimental, algunos ensayos clínicos han demostrado una acción positiva del estradiol sobre variables intermedias de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia o la hipertensión.

Sin embargo, las conclusiones del ensayo HERS, primer estudio sobre prevención secundaria de estradiol sobre la enfermedad cardiovascular, no han demostrado una acción positiva eficaz y han puesto en entredicho las pretendidas acciones favorables del tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes cardiopatas posmenopáusicas.

A pesar de todo, este ensayo adolece de puntos débiles importantes que lo han convertido, para algunos autores, en un estudio no conclusivo. Por tanto, en el momento actual no es posible tomar una decisión basada en la evidencia sobre la pregunta clave de la acción preventiva de los esteroides sexuales sobre la enfermedad cardiovascular en la posmenopausia.

**Palabras clave:** *Enfermedad cardiovascular. Estrógenos. Prevención. Menopausia.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 491-498)

## **Hormone Replacement Therapy in Ischemic Heart Disease Prevention in Women: Arguments in Favour**

Numerous evidence have suggested a physiologic action of sexual steroids upon the cardiovascular system and the coherence of epidemiological studies have raised the possibility of a positive action of estradiol in preventing cardiovascular disease, specially through atheroma inhibition and other vascular wall-related mechanisms.

From an experimental point of view, some clinical trials have demonstrated an improvement in some intermediate clinical variables, such as hypercholesterolemia and hypertension, after the administration of estradiol.

Nonetheless, the HERS study, the first secondary prevention trial of estrogen and cardiovascular disease, failed to demonstrate these positive actions suggested by epidemiological studies and the efficacy of estradiol in the treatment of postmenopausal women with cardiovascular disease has been questioned.

In spite of this, the HERS study has also been questioned because of different pitfalls in its development and, for some authors, it is inconclusive. Therefore, at present, it is not possible to make an evidence based clinical decision regarding the key question about the real actions of estradiol in the prevention of cardiovascular disease in postmenopausal women.

**Key words:** *Cardiovascular disease. Estrogens. Prevention. Menopause.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 491-498)

## **INTRODUCCIÓN**

Se ha observado que el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) es menor en la población femenina que en la masculina. La ECV es muy poco frecuente en mujeres premenopáusicas, aun en pacientes con otros factores de riesgo<sup>1</sup>. Sin embargo, en la posmenopausia, y a medida que se incrementa la edad, esta ventaja se pierde gradualmente y la incidencia de

la patología cardiovascular tiende a asemejarse entre mujeres posmenopáusicas y varones de igual edad. Este incremento del riesgo se observa especialmente tras la menopausia quirúrgica y en mujeres con menopausia precoz, cuyo riesgo es mayor que en mujeres con menopausia tardía<sup>2</sup>. Los factores de riesgo para la ECV (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, obesidad, dislipemias) se presentan tanto en mujeres como en varones. Esto lleva a pensar que, al ser las concentraciones estrogénicas mayores en mujeres que en varones, serían justamente las hormonas sexuales el factor protector de la mujer premenopáusica<sup>3</sup>.

Por las consideraciones y evidencias anteriores, la terapia hormonal de sustitución ha despertado un interés

Correspondencia: Dr. A. Cabero Roura.  
Director del Programa de Reproducción y Menopausia.  
Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08025 Barcelona.

elevado en relación con su posible papel en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, especialmente en la coronariopatía y la prevención secundaria. En esta revisión se presentan los datos que apoyan esta suposición, así como una crítica objetiva de los argumentos en contra que han aparecido recientemente y que han introducido un clima de confusión sobre este tema.

## ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA POSMENOPAUSIA

En la población femenina, la edad ha sido descrita como un factor de riesgo fundamental y ha llamado considerablemente la atención, ya desde los primeros estudios, la diferencia entre las edades de incidencia entre mujeres y varones. Así, el estudio Framingham estableció que, en la tercera década de vida, la diferencia de morbilidad cardiovascular entre varones y mujeres era de 7/1, pero decrecía progresivamente hasta igualarse en la septuagésima década; así mismo, los datos sugerían que el incremento de la morbilidad cardiovascular coincide con la instauración de la menopausia<sup>4</sup>, apoyando el posible papel protector de los estrógenos sobre la enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, durante la posmenopausia se incrementan algunos de los factores de riesgo cardiovascular que pueden tener un efecto aditivo<sup>5</sup>. Así, en mujeres con hipertensión arterial, el riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria es de 3,5 y el RR de accidente cerebrovascular (ACV) es de 2,5 con respecto a las no hipertensas<sup>6</sup>, hecho importante si se considera que en la posmenopausia parece aumentar la prevalencia de HTA<sup>7</sup>. Por otro lado, la diabetes es un factor de riesgo especialmente severo en la mujer, ya que en la premenopausia la mujer diabética pierde la protección que le confería su situación hormonal. En mujeres peri o postmenopáusicas se ha observado el denominado síndrome X, que asocia hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y HTA, y es característico de las pacientes de hábito androgénico y obesidad importante. No debe confundirse con el denominado síndrome X cardiológico, también de alta prevalencia en la mujer, que se asocia con ECV con disminución de la reserva coronaria, aunque la misma puede no evidenciarse en las coronariografías y debe ser demostrada por medios indirectos (concentraciones de lactato<sup>5</sup>, pruebas de esfuerzo). Hay que apuntar la mayor prevalencia de angina funcional en la mujer con respecto al varón (3 a 1 en edades avanzadas), que puede explicarse también por el descenso hormonal y su efecto negativo sobre la función coronaria.

### Estrógenos y fisiopatología cardiovascular. Evidencias biológicas

Los hallazgos epidemiológicos comentados con anterioridad, que describen un aumento de la morbimor-

talidad por ECV a partir de la menopausia femenina, ya sea ésta natural o quirúrgica<sup>8</sup>, orientaron los estudios hacia la correlación entre el hipoestrogenismo y la ECV. Por ejemplo, numerosos estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, han demostrado que los estrógenos inhibirían cada uno de los pasos que conducen a la formación de la placa ateromatosa. Así, se ha investigado la acción de los estrógenos sobre la función endotelial, el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, la hemostasia y la presión arterial

### Estrógenos y tono vasomotor

Son muchas las evidencias que relacionan los estrógenos con la regulación del tono vasomotor. Como evidencia indirecta podemos citar las conocidas sofocaciones, que aparecen después de la menopausia y traducen la inestabilidad vasomotora periférica provocada por el déficit estrogénico<sup>9</sup>; la sequedad vaginal y alteraciones pélvicas y urinarias dependientes del sistema vascular genitourinario; la angina y la enfermedad X, por alteraciones vasculares en el sistema coronario, y la migraña y los ACV por afectación de la vasculatura cerebral.

Evidencias más directas sobre el control estrogénico del flujo vascular derivan de los resultados observados al aplicar el test de acetilcolina. Éste se basa en que, al estimular el vaso con acetilcolina, la respuesta normal es la vasodilatación, pero si existe una lesión aterosclerótica la respuesta es la contraria –paradójica–, es decir, la vasoconstricción del vaso afectado<sup>10</sup>. El estradiol inhibe esta respuesta paradójica y restaura la reacción normal del vaso lesionado.

En pacientes sometidas a pruebas de esfuerzo, la administración previa de una dosis de E2 produce una mejora en los resultados<sup>11</sup>. Sin embargo, no todos los autores coinciden con esta acción de los estrógenos. Así, Sbarouni<sup>12</sup> no objetivó ningún beneficio en la prueba de esfuerzo en pacientes con angina estable, ni Lee lo hizo en mujeres sanas<sup>13</sup>.

Se ha descrito la presencia de receptores estrogénicos en células humanas endoteliales y musculares de aorta, coronarias, carótida y en el corazón<sup>14</sup>. Éstos mediarían las denominadas acciones genómicas de los estrógenos: inhibición de la proliferación de células de músculo liso<sup>15</sup> y aumento de la síntesis de óxido nítrico (ON) y óxido nítrico sintetasa<sup>16</sup>. Sin embargo, en estudios realizados *in vitro* se demostró que existen respuestas vasculares a los estrógenos que no dependen de la síntesis proteica, sino que el estrógeno también puede actuar de forma directa, por ejemplo, a través de la hiperpolarización de membranas<sup>17</sup> sobre los canales de K<sup>+</sup>, dificultando la contracción de la célula de músculo liso. Se ha dicho también que el estrógeno tendría una acción antioxidativa estabilizante sobre el ON inhibiendo su catabolismo, factor más importante que la propia acción positiva sobre la síntesis de la NO sintetasa.

## Estrógenos y metabolismo lipídico

Las acciones de los estrógenos sobre el metabolismo lipídico dependen de su acción en el hígado y en la pared arterial. En el hígado, los estrógenos actúan sobre la síntesis de enzimas responsables del metabolismo lipídico: los estrógenos aumentan las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (especialmente de cHDL 2), disminuyen la actividad de la lipasa hepática, encargada de la transformación de cHDL 2 en cHDL 3; aumentan la producción hepática de colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), con lo que aumentan las concentraciones de triglicéridos (TG) y se incrementa el catabolismo del cLDL, con lo que disminuyen su concentración<sup>18</sup>. También se ha descrito la disminución de las concentraciones de lipoproteína (a), proteína que se involucra de forma clara con el riesgo aterosclerótico.

En la pared arterial, los estrógenos reducirían las concentraciones de cLDL disponibles en la misma pared arterial, independientemente de las concentraciones lipídicas en sangre. Esta acción depende con probabilidad de las propiedades antioxidantes de los estrógenos. Tras la menopausia, el déficit estrogénico ocasiona un empeoramiento del cociente aterogénico. Numerosos estudios han demostrado que este perfil puede modificarse a través del tratamiento hormonal sustitutivo (THS). Varios trabajos demostraron que en mujeres que recibían estrogenoterapia aumentaban en un 15% las concentraciones de cHDL, a la vez que disminuían en iguales proporciones los valores de cLDL<sup>19</sup>. También se reducían las concentraciones de lipoproteína (a), factor que ha sido asociado con riesgo de ECV<sup>20,21</sup>. Pero, por otro lado, también se observó que la estrogenoterapia aumentaba las concentraciones de TG y la proporción de partículas cLDL densas y pequeñas, que se consideran muy aterogénicas<sup>22</sup>. Este efecto de los estrógenos sobre los TG resulta un tema controvertido de discusión. En mujeres menopáusicas, los TG constituyen un predictor de riesgo coronario, con lo que el tratamiento estrogénico potenciaría este riesgo<sup>23</sup>. Sin embargo, el ligero aumento en la triglicéridemia se ve compensado por el mejoramiento del perfil lipídico global, relacionado con las concentraciones de cHDL y cLDL<sup>24,25</sup>. En este sentido, cabe recordar que el Lipid Research Center Long Term Study comunicó que el 25% del beneficio cardiovascular en mujeres que recibían estrógenos se debía a su acción sobre el metabolismo lipídico<sup>26</sup>.

Al analizar el efecto de la progesterona sobre el metabolismo grasos, algunos trabajos observaron que el beneficio que se conseguía con los estrógenos sin oposición se reducía en parte con los progestágenos<sup>19</sup>, el efecto de los cuales dependía de la dosis y del tipo, con acción negativa más importante de los norderivados. Sin embargo, todavía resta mucho por estudiar en

el campo de los efectos de la combinación de ambos medicamentos. Es de gran relevancia destacar que la vía de administración hormonal es de suma importancia respecto a sus efectos sobre los perfiles lipídicos.

En efecto, las vías de administración, oral y transdérmica, difieren principalmente en lo concerniente al primer paso hepático que presenta la vía oral. Es lógico que sus efectos difieran respecto a los lípidos circulantes. Es así que el incremento en TG que se observa con los estrógenos orales se evita con la vía transdérmica. Por otro lado, la vía transdérmica presenta menor influencia también en los porcentajes de aumento y reducción, respectivamente, del cHDL y cLDL. La decisión sobre la vía a utilizar adquiere especial relevancia en casos especiales, como en las mujeres con hipertrigliceridemia severa.

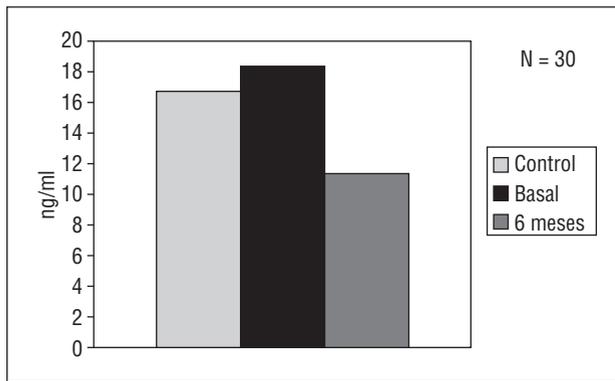
## Estrógenos y metabolismo hidrocarbonado, hipertensión y hemostasia

La resistencia a la insulina, acompañada por obesidad con distribución androide, tiende a aumentar con la edad después de la menopausia<sup>27</sup>. Estos procesos patológicos pueden acompañarse de enfermedad vascular. Se ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que los estrógenos estimulan la secreción pancreática de insulina y mejoran la sensibilidad a la misma<sup>28</sup>. La progesterona aumenta la secreción pancreática de insulina, pero incrementa la resistencia a ésta.

Por otro lado, la edad menopáusica puede acompañarse de un desbalance del sistema neurohormonal, con repentinas variaciones catecolamínicas que coinciden con los calores y sofocos. Este aumento de catecolaminas podría reducir la reserva coronaria y aumentar la resistencia vascular periférica. Siendo los estrógenos capaces de regular este sistema neurohormonal, con la implementación del THS se conseguiría una reducción del tono simpático, con el consiguiente efecto cardioprotector<sup>29</sup>.

Sin embargo, cuando se intentó distinguir los efectos estrogénicos sobre la HTA, diferentes estudios, incluido el PEPI, no pudieron demostrar efectos relevantes del THS sobre la presión arterial. No obstante, estudios recientes en mujeres hipertensas han demostrado un descenso discreto en los valores tensionales y una inversión de las pacientes *non-depeers*, en las que se consigue normalizar el ritmo circadiano<sup>30</sup>. Por otro lado, algunos gestágenos, como la medroxiprogesterona, parecen activar el sistema renina-angiotensina, efecto no producido por la progesterona natural<sup>31</sup>.

Durante la menopausia se producen modificaciones hemostáticas que incluyen el incremento del fibrinógeno y el factor VII, aumentando el riesgo cardiovascular. Con el THS, al incrementarse las prostaciclina y disminuir el tromboxano A<sub>2</sub><sup>32</sup>, puede reducirse el fibrinógeno y la adhesividad plaquetaria. Pero el THS también induce otros cambios, como la disminución



**Fig. 1.** Efecto de la administración de tibolona, un derivado esteroide con efectos estrogénicos, androgénicos y progesterogénicos que induce un descenso de PAI-1 a los 6 meses del tratamiento.

de la antitrombina y la proteína S, aumentando el riesgo de trombosis venosa<sup>33</sup>. Estos últimos efectos se verifican especialmente con la vía oral y se atenúan con el THS transdérmico. Hay que puntualizar de forma clara que las variaciones provocadas no sobrepasan los límites de la normalidad y que, por tanto, el impacto real de estas variaciones no afecta a la mujer normal, aunque pueden resultar fundamentales en pacientes con factores de riesgo de hipercoagulabilidad o en aquellos con defectos congénitos (p. ej., déficit de proteína S).

Un punto importante lo constituye el efecto profibrinolítico de los estrógenos. En efecto, la administración de estrógenos induce un descenso de PAI-1 y un incremento de t-PA, y en algunos estudios se ha observado un aumento de los complejos TAT. Por ejemplo, la administración de tibolona, un derivado esteroide con efectos estrogénicos, androgénicos y progesterónicos, demuestra esta acción profibrinolítica ya observable a los 3 meses de tratamiento (datos no publicados; fig. 1). De forma global, esta acción fibrinolítica inducida probablemente sea el reflejo de la acción procoagulante antes mencionada y, en pacientes normales, el resultado final sea la restauración del equilibrio hemostático.

## ¿PREVIENE EL TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

### Evidencias epidemiológicas

Estudios epidemiológicos han evidenciado que el riesgo cardiovascular aumenta notablemente tras la menopausia, llegando a duplicarse con la menopausia natural y cuadruplicarse con la menopausia quirúrgica (ooforectomía bilateral)<sup>34</sup>.

Son numerosos los estudios de cohorte realizados hasta el momento que consideran el tratamiento con estrógenos como factor de prevención de la ECV. El

estudio de Lipid Research Clinics se realizó sobre una cohorte de 2.270 mujeres de 40 a 69 años, con un seguimiento de 8,5 años, y demostró un riesgo relativo de muerte por ECV de 0,37, tras realizar los ajustes correspondientes a la edad, tabaquismo y presión arterial<sup>35</sup>.

En una revisión realizada por Stampfer et al<sup>36</sup> sobre 30 estudios observacionales se examinó el uso de estrógenos para prevenir ECV en mujeres posmenopáusicas. En 13 estudios de casos y controles, las mujeres que recibían THS presentaron menor incidencia de efectos cardiovasculares que aquellas sin THS. Sin embargo, sólo un estudio demostró una diferencia significativa. En 17 estudios de cohorte examinados, sólo un estudio relacionó los estrógenos con un aumento en la incidencia de ECV.

El estudio de Salud de las Enfermeras (Nurses' Health Study) siguió una cohorte de 48.470 mujeres postmenopáusicas durante 10 años y puso de manifiesto un RR de infarto de miocardio de 0,5 y un RR de mortalidad cardiovascular de 0,72 para las usuarias de THS<sup>2</sup>.

Varios estudios realizados con controles arteriográficos demostraron una menor mortalidad a 10 años en mujeres con coronariopatía previa que recibían THS<sup>37-40</sup>. Este efecto era más importante en los grupos con mayor afectación coronaria. En otro tipo de estudio más reducido, Sullivan encontró que pacientes que habían sufrido cirugía de *bypass* coronario presentaban una mayor supervivencia si recibían estrogenoterapia<sup>41</sup>.

La mayoría de los estudios realizados en este campo son de tipo observacional, por lo que no puede descartarse la posibilidad de un sesgo en la selección de pacientes. Se ha postulado que las mujeres que optaban por el THS serían, así mismo, aquellas que modificarían estilos de vida y otros factores de riesgo de la ECV, con una alta concienciación en cuanto a la reducción de factores de riesgo cardiovascular y, en general, tendrían un nivel socioeconómico más elevado y más fácil acceso a los sistemas de salud.

### Ensayos clínicos en prevención primaria

El estudio de PEPI<sup>19</sup>, iniciado en 1987, aleatorizado, doble ciego, con grupos placebo frente a control, estudió el impacto que tendría la aplicación de diferentes regímenes hormonales sobre los factores de riesgo coronario (cHDL, fibrinógeno, presión arterial e insulinemia). El estudio PEPI contribuyó a sostener la hipótesis del efecto cardioprotector de los estrógenos, demostrando resultados clínicamente significativos en cuanto al efecto reductor de factores de riesgo por parte del THS, como las variaciones favorables en el perfil lipídico (con aumento de las concentraciones de cHDL y disminución de las de fibrinógeno) y el hecho de que el THS no supusiera un cambio significativo en los valores de la presión arterial (sistólica y diastólica)

o en la insulinemia. A partir de estos últimos datos se ha deducido que el estado hipertensivo o la diabetes no debían ser contraindicaciones para el THS. Cabe agregar que, en los grupos tratados con estrógenos más acetato de medroxiprogesterona, el aumento en las concentraciones de cHDL no resultó tan franco.

El estudio principal en prevención primaria que se está llevando a cabo es el ambicioso WHI (Women's Health Initiative)<sup>42</sup> que, con una cohorte de 100.000 mujeres, mide los efectos de los estrógenos sobre parámetros de mayor interés como tener una ECV, fractura o cáncer de mama. Los primeros datos, muy incipientes y con un número muy reducido de pacientes incluidas (alrededor de 1%), no parecen aportar nada significativo. Resulta evidente que deberemos esperar a la finalización del estudio para extraer las conclusiones adecuadas.

### Prevención secundaria

El estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)<sup>43</sup>, llevado a cabo en los EE.UU. (1993-1999), es un estudio de prevención secundaria que incluye a más de 3.000 mujeres y estudia el tratamiento combinado de estrógenos orales equinos y medroxiprogesterona acetatos en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria documentada y tratadas según el régimen habitual. El seguimiento realizado a 4,1 años de tratamiento no logró demostrar la hipótesis inicial que consideraba al THS como factor de prevención secundaria de la ECV en la mujer posmenopáusica. Al desdoblarse los resultados a lo largo del tiempo, encontramos que durante el primer año de seguimiento los eventos cardiovasculares se incrementaron en un 50%, pero luego de los 2 años de THS los eventos disminuyeron en el grupo tratado en relación con el control. La publicación de estos resultados hizo cundir cierto desánimo entre los profesionales dedicados al tema<sup>44,45</sup>. Se han planteado varias hipótesis procurando interpretar dichos hallazgos, pero recientemente han aparecido críticas importantes sobre la metodología del HERS, que introducen dudas razonables sobre sus conclusiones.

### Críticas al estudio HERS

El ensayo HERS ha sido recientemente criticado por defectos metodológicos importantes<sup>46,47</sup>, que pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Pauta farmacológica utilizada.
2. Problemas metodológicos.
3. Duración y cumplimiento del ensayo.

1. Todos los progestágenos poseen una acción antiestrogénica bien definida, que se expresa especialmente en el endometrio. Al mismo tiempo y, según el tipo de

**TABLA 1. Diferencias entre los eventos calculados al inicio del estudio HERS y los finalmente observados**

	Calculado	Hallado
Eventos en placebo	5%	3,3%
Seguimiento	4,75%	4,1%
Drop out	5% 1 <sup>a</sup>	18%
Cumplimiento a 3 años		70%

Tomada de Rosano G<sup>47</sup>.

gestágeno, estas acciones negativas pueden influir en otros aspectos de la acción estrogénica, en concreto en la acción sobre los lípidos o la reactividad vascular<sup>48</sup>. Ello parece especialmente cierto para los gestágenos norderivados, más potentes que la progesterona natural pero con acciones androgénicas a veces indeseables. Sin embargo, los datos actuales no apoyan ninguna de las dos hipótesis posibles y, en algunos estudios observacionales, la acción conjunta estrógeno-gestágenos parece ser mayor que la estrogénica sola. Lo cierto es que, en el estudio europeo PEPI, donde se investigaron diversas combinaciones estro-gestagénicas, la asociación estrógeno-progesterona natural micronizada tuvo un efecto positivo sobre los niveles de cHDL superiores a la combinación estrógeno-acetato de medroxiprogesterona, el gestágeno utilizado en el estudio HERS. Es evidente que en el estudio PEPI las pacientes eran normales y los cambios mínimos, en los dos casos superiores al placebo. Ello hace difícil asumir el posible efecto negativo atribuible a la medroxiprogesterona.

2. Un problema de mayor envergadura en relación con el estudio HERS lo constituyen las irregularidades observadas en el aspecto metodológico. En efecto, en el grupo tratado con estrógenos y MPA se observó una tendencia a la disminución de los eventos cardíacos que llegó casi a la significación estadística en el momento de terminar el estudio (4,1 años), cuando en principio el estudio estaba previsto a casi 5 años. Por otro lado, y como apunta Rosanno<sup>47</sup>, el número de pacientes se calculó sobre la base de la incidencia prevista de 5% de eventos, cuando en realidad esta incidencia sólo fue del 3,3%, atribuible a la baja tasa de eventos observada en el grupo placebo (el 3% frente al 24% teórico), hecho que hubiera debido aumentar de forma considerable el número de pacientes a estudiar (casi el doble). Por otro lado, el porcentaje de abandonos fue muy superior al previsto (tabla 1), con un *crossover* entre ambos brazos del estudio muy elevado. Por tanto, es posible asumir que la falta de significación estadística fue debida, probablemente, a la baja tasa de eventos observada en el grupo placebo (fig. 2), a la duración del estudio y al porcentaje de abandonos. Además, no puede olvidarse tampoco que el grupo placebo recibió mayor porcentaje de estatinas que el grupo tratado.

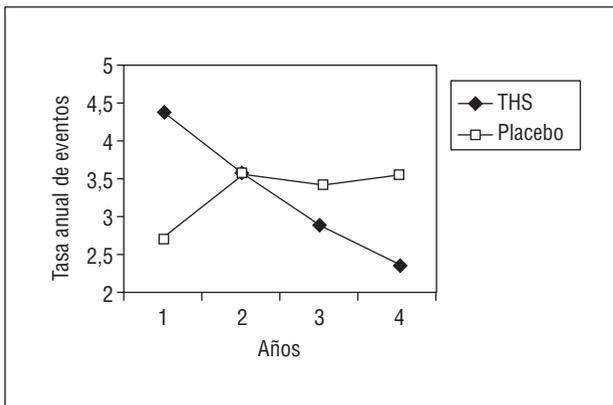


Fig. 2. Incidencia anual de eventos en el estudio HERS. THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

3. En relación con el efecto trombótico observado, el grupo tratado con estrógenos demostró un exceso de riesgo en relación con el grupo placebo, confirmando la ya conocida acción procoagulante de los estrógenos<sup>49</sup>. Sin embargo, si bien ello es cierto en relación con los casos de trombosis venosa profunda, no se confirmó en relación con la tromboembolia y, además, debería comprobarse si las pacientes que presentaron estos efectos secundarios poseían factores de riesgo potencial de trombosis, como el factor V Leiden u otras alteraciones a nivel plaquetar.

En conclusión, y bajo el punto de vista de diversos autores, el estudio HERS no posee la potencia suficiente para demostrar la falta de efecto de los estrógenos en la prevención secundaria cardiovascular y debe considerarse inconclusivo. En segundo lugar, y en razón de ello, no debe desaconsejarse el uso de THS en pacientes cardiovasculares en las cuales pueda descartarse cualquier factor de riesgo protrombótico específico y, en tercer lugar, el grueso de la evidencia científica, aunque observacional, no debe menospreciarse en el momento de la indicación de THS en pacientes con enfermedad cardiovascular.

### Ensayo ERA

Otro tipo de estudio sobre el impacto de los estrógenos sobre la enfermedad cardiovascular es el estudio del THS sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria<sup>50</sup>. En este estudio, un total de 309 pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente comprobada, fueron aleatorizadas para recibir 0,625 mg de estrógenos conjugados equinos diarios, un segundo grupo con la adición de la misma pauta estrogénica más 2,5 mg/día de MPA y un tercer grupo placebo. Tras un seguimiento medio de 3,2 años, se realizó un segundo estudio angiográfico comparativo, con análisis de subgrupos. A pesar de la mejoría del perfil lipídico, no se observaron diferencias entre los tres grupos. A diferen-

cia del HERS, tampoco se observaron diferencias en cuanto a eventos trombóticos.

### Estudio RUTH

En cuanto al futuro, debe indicarse la existencia de otros ensayos, como el ensayo RUTH, en fase de realización, que estudia los efectos de raloxifeno en la prevención primaria/secundaria de la enfermedad cardiovascular. Se trata de un ensayo tipo III, multicéntrico e internacional, contra placebo, en pacientes del sexo femenino con enfermedad cardiovascular ya establecida o con factores de riesgo importantes. Deberemos esperar hasta su finalización para extraer más conclusiones.

### CONCLUSIONES

Las ECV constituyen la primera causa de muerte femenina en países industrializados. Su incidencia crece vertiginosamente tras la menopausia.

La mayoría de los estudios fisiopatológicos *in vitro* e *in vivo*, así como estudios observacionales y epidemiológicos sobre el efecto de los estrógenos sobre la ECV, sugieren que el THS es un factor preventivo de la ECV y sus graves consecuencias, describiendo una disminución del 30 al 50% en la morbilidad y una disminución del 35 al 44% en la mortalidad cardiovascular en pacientes bajo THS. Especialmente se orientó su uso en la prevención secundaria (pacientes con coronariopatía declarada) y en pacientes de riesgo, así como en pacientes con menopausia precoz. El THS no se contraindica en la HTA ni en la DBT.

Sin embargo, los ensayos clínicos de prevención primaria (PEPI y Women's Health Initiative) no han aportado una evidencia cierta, el primero de ellos por no investigar los puntos finales de la enfermedad, como el número de eventos y la mortalidad, y el segundo porque todavía está en curso.

En relación con la prevención secundaria, el estudio HERS no pudo demostrar los beneficios cardiovasculares del THS, si bien se han detectado graves problemas metodológicos que lo hacen inconclusivo.

Según lo dicho, no existe evidencia del más alto nivel que demuestre la utilidad del THS como prevención de la enfermedad cardiovascular, si bien existe abundante evidencia de menor nivel (observacional) que lo sugiere y, mientras no existan resultados de ensayos clínicos bien diseñados y realizados, no está dicha la última palabra definitiva en este tema.

A la luz de la evidencia actual, no existe ninguna razón para suspender el THS en aquellas pacientes con enfermedad cardiovascular que la están usando, y tampoco para contraindicar su utilización en aquellas pacientes que la requieran por otras razones aparte de su cardiopatía.

Debe prestarse especial atención a la reducción de los factores de riesgo cardiovascular de la mujer post-

menopáusica, igual que en el varón, y prestar el mismo nivel de atención médica, en especial por lo que se refiere a las pruebas diagnósticas y a los esquemas terapéuticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Isles CG, Hole DJ, Hawthorne VM, Lever AF. Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: comparison with men. *Lancet* 1992; 339: 702-706.
- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-1049.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-1110.
- Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-13.
- Brochier ML, Arwidson P. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J* 1998; 19 (Supl A): 45-52.
- Fiebach N, Harbert P, Stampfer M. A prospective study of high blood pressure and cardiovascular disorders in women. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 646-654.
- Shapiro AP, Rutan GH. Hypertension in women: differences and implications. En: Eake E, Packard B, Wenger EK et al, editores. *Coronary heart disease in women: proceedings on a NIH workshop*. Nueva York: Haymarket Doyma, 1987; 172-176.
- Rosenberg I. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 47-51.
- Sax FL, Cannon RO, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. Evidence of a generalized disorder of vascular function. *N Engl J Med* 1987; 317: 1366-1370.
- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.
- Rosano GMC, Clarke D, Sarrel PM et al. 17 beta-estradiol improves myocardial ischemia in postmenopausal women with coronary heart disease. *Circulation* 1992; 86 (Supl 1): 2137.
- Sbarouni E, Kyriakides ZS. Estrogen replacement therapy and exercise performance in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 87-89.
- Lee M, Giardian EG. Lack of effect of estrogen on rest and treadmill exercise in postmenopausal women without known cardiac disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 793-797.
- Padwick ML. Demonstration of oestrogen receptor related protein in female tissues. En: Studd JWW, Whitehead MI, editores. *The menopause*. Oxford: Blackwell Scientific Press, 1988; 227-233.
- Sullivan JM, El-Zeky F, Vander Zwaag R, Ramanathan KB. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1997; 79: 847-850.
- Wilcox JG, Hwang J, Hodis HN et al. Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low density lipoprotein. *Fertil Steril* 1997; 67: 57-62.
- Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Short term estrogen augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilation in postmenopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 481-488.
- Kraus RM. Lipids and lipoproteins and effects of hormone replacement. En: Lobo RA, editor. *Treatment of postmenopausal women. Basic and clinical aspects*. Nueva York: Raven Press, 1994; 235-243.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in Postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Am Med Ass* 1995; 273: 199-208.
- Mendoza S, Velázquez E, Osona A, Hamer T, Glueck CJ. Postmenopausal cyclic estrogen-progestin therapy lowers lipoprotein (a). *J Lab Clin Med* 1994; 123: 837-841.
- Lobo RA, Notelovitz M, Bernstein L, Khan FY, Ross RK, Paul WL. Lp(a) lipoprotein: relationship to cardiovascular disease risk factors, exercise and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1182-1190.
- Van der Mooren MJ, De Graaf J, Demacker PN, De Haan AF, Rolland R. Changes in the low-density lipoprotein profile during 17-beta-estradiol-dihydroprogesterone therapy in post-menopausal women. *Metabolism* 1994; 43: 799-802.
- Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
- Granfone A, Campos H, McNamara Jr. Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dyslipidemic women. *Metabolism* 1992; 41: 1193-1198.
- Campos H, Sacks FM, Walsh BW, Schiff I, O'Hanesian MA, Krauss RM. Differential effects of estrogen on low-density lipoprotein subclasses in healthy postmenopausal women. *Metabolism* 1993; 42: 1153-1158.
- Wahl P, Walden C, Knopp R, Hoover J, Wallace R, Heiss G, Rifkin B. Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983; 308: 862-869.
- Ley CJ, Lees B, Steenenson JC. Sex and menopause associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 950-954.
- Stevenson JX, Crook K, Godsland EF et al. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. *Drugs* 1994; 47 (Supl 2): 35-41.
- Rosano GM, Panina G. Oestrogens and the heart. *Therapie* 1999; 54: 381-385.
- Mercuro G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A. Estradiol-17 beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 909-913.
- Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derckx FH, Kurzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95: 39-45.
- Bar J, Tepper R, Fuchs J et al. The effect of estrogen replacement therapy on platelet aggregation and adenosine triphosphate release in post-menopausal women. *Obstet Gynaecol* 1993; 81: 261-264.
- Conard J. Modifications of the hemostatic balance during estrogen treatments: menopause and its treatment. *Therapie* 1999; 54: 363-367.
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and the risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
- Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM et al. Cardiovascular mortality and non-contraceptive estrogen use in women: results from the Lipid Research Clinics program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109.
- Stampfer MJ, Graham AC. Oestrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
- McFarland KF, Boniface ME, Hornung CA, Earnhardt W, Humphries JO. Risk factors and non-contraceptive estrogen use in women and without coronary artery disease. *Am Heart J* 1989; 117: 1209-1214.

38. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW et al. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-363.
39. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of oestrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-78.
40. Sullivan JM, Van der Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB et al. Oestrogen replacement and coronary artery disease: effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-2562.
41. Sullivan JM, El-Zeky F, Vander Zwaag R, Ramanathan KB. Oestrogen replacement therapy after coronary artery by-pass surgery: effect on survival. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 49-54.
42. McGowan JA, Pottern L. Commentary on the Women's Health Initiative. *Maturitas* 2000; 34: 109-112.
43. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
44. Herrington DM. The HERS trial results: paradigms lost? *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*. *Ann Intern Med* 1999; 131: 463-466.
45. Evans MF, Gerstein F. Hormone replacement therapy. Does it actually help with heart disease? *Can Fam Phys* 1999; 45: 921-923.
46. Blumenthal RS, Zacur HA, Reis SE, Post WS. Beyond the null hypothesis-Do the HERS results disprove the estrogen/coronary heart disease hypothesis? *Am J Cardiol* 2000; 85: 1015-1017.
47. Rosano G, Graziottin A, Fini M. Cardioprotective effects of ovarian hormones and the HERS in perspective. *Maturitas* 2000; 34: S3-S10.
48. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217-221.
49. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-696. *Cardiology* 2000; 85: 1015-1017.
50. Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE et al. The Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) study. Study design and baseline characteristics of the cohort. *Control Clin Trials* 2000; 21: 257-285.