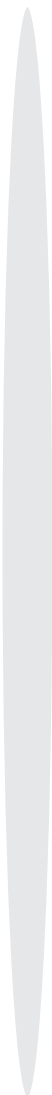


CAPÍTULO 11 • GINECOLOGÍA



ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER. PAPEL DE LA TERAPIA HORMONAL (TH) EN LA POST MENOPAUSIA

Dr. Eugenio Arteaga U.

Profesor Titular. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
arteaga@med.puc.cl

Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en mujeres

En Chile, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa de muerte más frecuente en ambos sexos, alcanzando en la actualidad una tasa de 148.8 por 100.000 habitantes. Dentro de las ECV destacan la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular, que en conjunto representan el 71% del total de defunciones de origen circulatorio⁽¹⁾, con una relación entre ambas de 1.05 (Tabla I). Las estadísticas norteamericanas muestran un predominio de la cardiopatía coronaria sobre la enfermedad cerebrovascular, con una relación cercana a 2:1. Una explicación posible para esta diferencia es que en Chile, a diferencia de lo que sucede en USA, la hipertensión arterial es una enfermedad subtratada⁽²⁾.

El riesgo de morir a causa de ECV aumenta progresivamente con la edad y es mayor para los hombres en todas las edades, aunque en los mayores de 75 años, las tasas de ambos sexos tienden a homologarse (Tabla I). El 56% de las defunciones se produce después de los 75 años.

Tabla I. Mortalidad por enfermedades del Aparato Circulatorio por sexo y grupos de edad. Chile 1998 (tasas por 100.000 habitantes)⁽¹⁾.

Edad (años)	Total	Hombres	Mujeres	RR H/M
0 a 4	1.1	1.4	0.8	1.6
5 a 14	0.5	0.8	0.3	2.7
15 a 44	9.9	12.7	7.1	1.8
45 a 59	110.0	145.3	76.1	1.9
60 a 74	610.7	824.4	436.1	1.9
75 y más	3269.1	3671.7	3029.2	1.2
Total	148.8	152.3	145.4	1.0

Como se observa en la tabla I, la diferencia de mortalidad global entre ambos sexos es de sólo un 5% mayor para el sexo masculino; sin embargo, al ajustar las tasas por edad se observa que el riesgo de morir en los hombres es, en promedio, un 52% más alto. Esta gran diferencia se produce debido a la mayor precocidad de las defunciones circulatorias en los hombres; en las mujeres, en cambio, la edad de la muerte por ECV está notoriamente desplazada hacia los decenios finales de la vida⁽¹⁾.

En Chile la mortalidad por ECV ha ido descendiendo en los últimos años, tendencia que se observa más claramente al comparar las tasas ajustadas por edad. La enfermedad cerebrovascular se redujo entre 1985 y 1998 de 57.6 a 51.0 por 100.000 habitantes y la enfermedad isquémica, de 61.9 a 53.8 por 100.000 habitantes. Esto se traduce en que en los últimos doce años el riesgo de morir ha disminuido en un 28% (32% de reducción en mujeres y 24% en varones). Con ello se ha acentuado la mortalidad masculina, que en 1985 alcanzaba a un 37% y en 1998 aumentó a un 52% (al comparar tasas ajustadas por edad).

Según los estudios hechos en USA, y corroborados en Chile por el estudio GEMI⁽³⁾, la enfermedad coronaria en mujeres se diferencia de la de los hombres en una serie de aspectos:

El inicio de enfermedad coronaria se atrasa en promedio entre 10-15 años.

Presentan más frecuentemente angina como primer síntoma, a diferencia de los hombres que debutan con infarto del miocardio.

Las mujeres que presentan infarto al miocardio tienen el doble de mortalidad a doce meses en comparación a los hombres. El estudio GEMI reporta una mortalidad de 19.5% en mujeres y de 11.1% en varones⁽³⁾. Esto puede deberse a que el infarto al miocardio ocurre a mayor edad en las mujeres y a

la mayor prevalencia de factores de riesgo en ellas, tales como diabetes, hipertensión y dislipidemia. Pero no puede descartarse que las mujeres sean tratadas menos agresivamente que los hombres.

Factores de riesgo cardiovascular en Chile

En el 2003 se publicaron los resultados de la primera Encuesta Nacional de Salud financiada por el Ministerio de Salud (www.minsal.cl) y realizada por el Departamento de Salud Pública de la Pontificia Universidad Católica. Se estudió a 3.616 sujetos de ambos sexos, representativos de la población chilena mayor de 17 años. En las figuras 1 a 10 se grafican los resultados más importantes relacionados a factores de riesgo cardiovascular. Cabe destacar que en las mujeres en el rango etario de 45 a 64 años existe una alta prevalencia de hipertensión arterial (48.9%), hipercolesterolemia (58%), hipertrigliceridemia (33%), trastornos del peso corporal (sobrepeso 35.2%, obesidad 36.3% y obesidad mórbida 3%), Diabetes Mellitus (6.8%) que asciende a 14.8% en los > 65 años, sedentarismo (93.4%) y síndrome Metabólico (35.4%). Respecto a tabaquismo (Figura 8), éste es uno de los pocos factores de riesgo que disminuye con la edad (47.4% en el grupo de 17 a 24 años; 43.7% en el de 25 a 44 años, 31.2% entre 45 y 64 años y sólo 8,7% en los > 65 años). Referido nuevamente al grupo de 45 a 64 años, el sobrepeso y obesidad afectan al 74.5% de la población, lo que se correlaciona a la alta prevalencia de dislipidemia, síndrome metabólico y Diabetes Mellitus. Todo esto hace que el riesgo cardiovascular en este grupo etario sea alto (dos o más factores de riesgo cardiovascular) en el 34.7% y muy alto (presencia de enfermedad aterosclerótica) en el 22.5% (Figura 6).

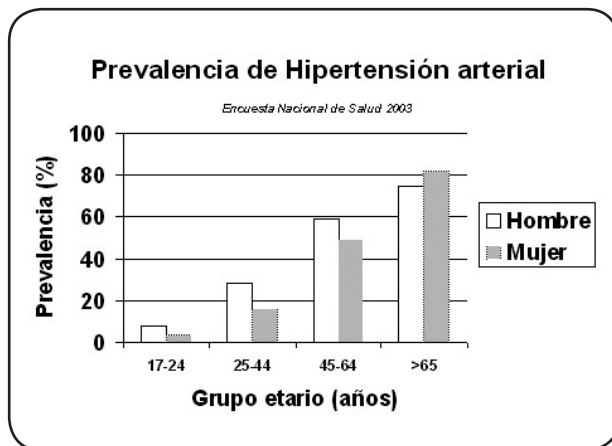


Figura 1. Prevalencia de Hipertensión arterial (PA sistólica > 140 mm Hg o diastólica > 90 mm Hg) en Chile, 2003.

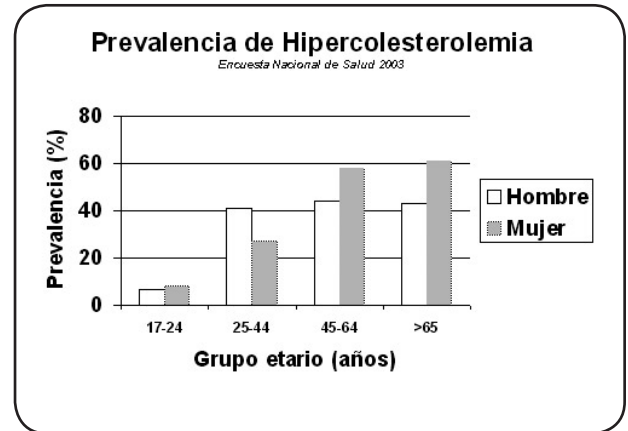


Figura 2. Prevalencia de Hipercolesterolemia (> 200 mg/dL) en Chile, 2003.

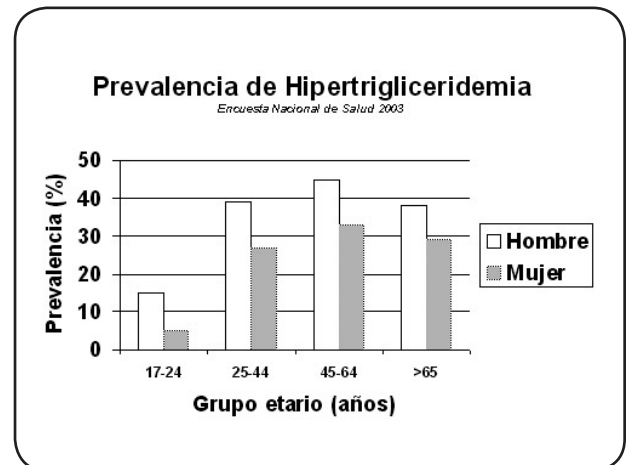


Figura 3. Prevalencia de Hipertrigliceridemia (>150 mg/dL) en Chile, 2003.

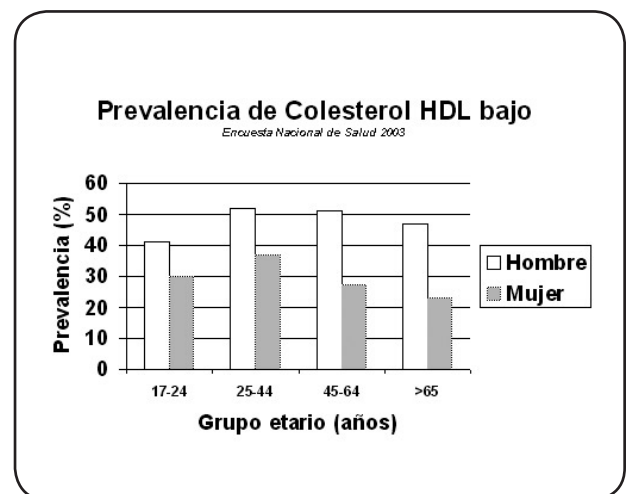


Figura 4. Prevalencia de Colesterol HDL bajo (<40 mg/dL) en Chile, 2003.

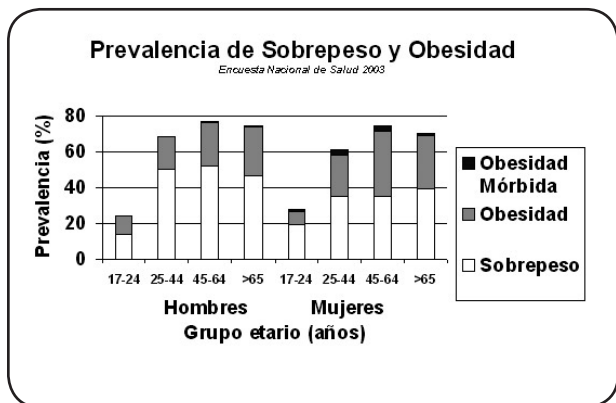


Figura 5. Prevalencia de Sobrepeso (IMC 25 a 29.9), Obesidad (IMC 30-39.9) y Obesidad Mórbida (IMC >40) en Chile, 2003.

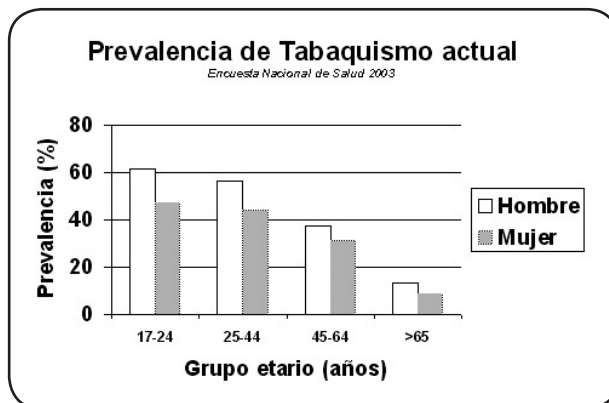


Figura 8. Prevalencia de Tabaquismo en Chile, 2003.

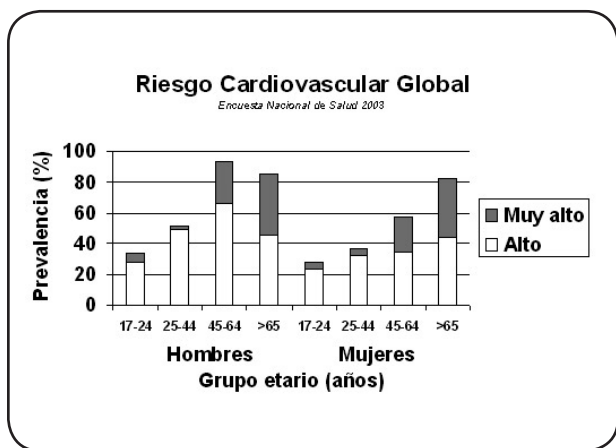


Figura 6. Prevalencia de Riesgo Cardiovascular Global Alto (dos o más factores de riesgo) o Muy alto (presencia de enfermedad aterosclerótica) en Chile, 2003.

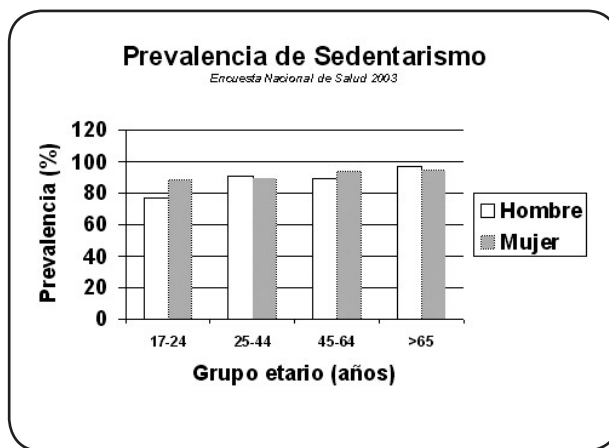


Figura 9. Prevalencia de Sedentarismo (ejercicio físico menor a 30 minutos 3 veces a la semana) en Chile, 2003.

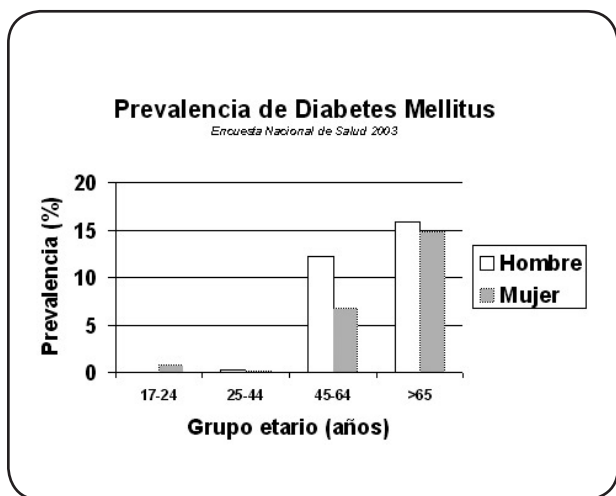


Figura 7. Prevalencia de Diabetes Mellitus en Chile, 2003.

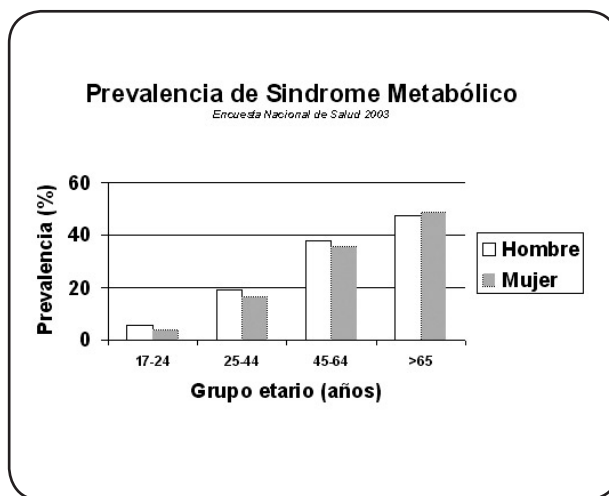


Figura 10. Prevalencia de Síndrome Metabólico (Criterios ATP III) en Chile, 2003.

Del análisis detallado de todos estos datos queda claro que es urgente incrementar las medidas de salud pública y educación que propendan a disminuir la obesidad y el tabaquismo en nuestra población, como así mismo proveer de tratamientos efectivos para el control de la hipertensión y dislipidemia, entre otros.

Impacto de la menopausia sobre la salud cardiovascular

La transición a la menopausia, junto con los efectos complementarios de envejecimiento y cambios reproductivos y hormonales, se asocia a un conjunto de factores de riesgo que llevan a mayor riesgo e incidencia de ECV (Tabla II). Estos factores de riesgo incluyen aumento de peso y de la grasa abdominal, estilo de vida sedentario, aumento de presión arterial, perfil lipídico aterogénico (aumento de triglicéridos, LDL-C pequeñas y densas, incremento de ApoB y reducción de HDL-C) y resistencia insulínica. Hay también una tendencia a incremento del riesgo de trombosis en relación a la elevación de homocisteína, Lp(a), PAI-1 y fibrinógeno.

Para reducir el impacto de todos estos factores y prevenir las ECV se debiera recomendar una dieta sana, rica en frutas y vegetales (que aportan abundantes vitaminas antioxidantes y ácido fólico) y baja en grasas saturadas y colesterol. Además debiera promoverse el ejercicio físico regular, mantener IMC <25 y normotensión arterial, eliminar el tabaco y, si fuera necesario, corregir los lípidos sanguíneos con drogas apropiadas. El uso de aspirina podría recomendarse como prevención primaria de mujeres de alto riesgo⁽⁴⁾.

La prevención secundaria de ECV en mujeres es semejante a la de los hombres, e incluye mejoría de todos los factores de riesgo CV modificables, rehabilitación cardíaca y tratamiento con aspirina, bloqueadores beta adrenérgicos, inhibidores de HMG-Co-A reductasa, e inhibidores de ECA en pacientes con fracción de eyección reducida. A la luz de los estudios WHI y HERS, la terapia hormonal de la menopausia (TH) no tiene sustento como indicación en prevención primaria o secundaria de ECV.

Efecto de la TH sobre los factores de riesgo

En la tabla II se observa que la THR, específicamente la administrada por vía oral, se asocia a una serie de beneficios en los factores de riesgo CV que hacían presagiar una reducción del riesgo de ECV. Especial

mención a la mejoría del perfil lipídico –a excepción del alza de triglicéridos– y de la resistencia insulínica, reducción de fibrinógeno y de la presión arterial. Sin embargo hay otros cambios inducidos por la TH oral que resultan perjudiciales; entre ellos destaca el aumento de PCR, marcador inflamatorio que está considerado como factor de riesgo CV, y el aumento del riesgo de tromboembolismo debido, al menos en parte, a un incremento del estado procoagulante asociado al primer paso hepático de las hormonas sexuales administradas oralmente⁽²⁾.

Análisis crítico de la influencia de TH en los eventos cardiovasculares

La gran mayoría de los estudios observacionales habían coincidido en que la TH (principalmente estrógenos puros o terapias combinadas secuenciales) se asociaba a reducción del riesgo coronario de 30-50 %, tanto en prevención CV primaria como secundaria⁽²⁾. Sin embargo, los estudios HERS en 1998 y WHI en 2002 y 2004, descartaron el beneficio CV de la TH. Analicemos brevemente esta controversia.

El estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) siguió durante 4.1 años a un universo de 2.763 mujeres con cardiopatía coronaria y edad promedio de 66.7±6.7 años⁽⁵⁾. El principal objetivo era la enfermedad coronaria (ocurrencia de infarto al miocardio no fatal y muerte de origen coronaria). La mitad recibió TH oral (Estrógenos conjugados equinos 0.625 mg/día asociado a Medroxiprogesterona acetato 2.5 mg/día). Si bien durante el primer año hubo un 50% más de eventos coronarios o muerte de origen coronaria en el grupo con TH, esta diferencia desapareció al cabo de los 4.1 años, con un RR final de 0.99 (0.80-1.22). El seguimiento de estas pacientes en un protocolo abierto por dos años adicionales (HERS 2) tampoco demostró beneficios de la TH⁽⁶⁾. Sin embargo, el estudio HERS confirmó que la THR se asociaba a incremento del riesgo de tromboembolismo venoso con un RR de 2.89 (1-50-5.58).

El estudio WHI (Women's Health Initiative) es el megaestudio más importante y costoso en la historia de la TH (Tabla III). En su primera rama reclutó entre 1993 y 1998 en 40 centros de USA a 16.608 mujeres postmenopáusicas con útero y sin enfermedad coronaria (prevención primaria) con edades entre 50 y 79 años⁽⁷⁾. En forma aleatoria y doble ciego se las dividió en dos grupos iguales que recibieron placebo o TH oral (Estrógenos conjugados equinos 0.625 mg/día asociado a Medroxiprogesterona acetato 2.5 mg/día). El principal objetivo era la enfermedad

Tabla II. Factores de riesgo cardiovascular: Influencia del sexo, envejecimiento, menopausia y Terapia Hormonal (TH). (Modificada de Ref 4).

Factor de Riesgo	Género femenino	Envejecimiento en mujeres	Menopausia	TH
Colesterol total	↓	↑	↑	↓
LDL-C	↓	↑	↑	↓
Receptor LDL	↑	↓	↓	↑
LDL-C pequeñas/densas	↓	↑	↑	↓
Triglicéridos	↓	↑	↑	↑
Remanente VLDL-C	↔	↑	↑	↓
HDL-C	↑	↓	↓	↑
Lp(a)	↑	↑	↑	↓
ApoB	↓	↑	↑	↓
Apo A-I	↑	↑	↑	↑
Apo A-II	↑	↓	↓	↔
Homocisteína	↓	↑	↑	↓
Fibrinógeno	↑	↑	↑	↓ o ↔
Glucosa	↑	↑	↔	↓
PCR sensible	↑	(?)	(?)	↑
Insulina	↓	↑	↑	↓
Presión arterial	↓	↑	↔	↓ o ↔
Peso e IMC	↓	↑	↔	↔
Grasa abdominal	↓	↑	↑	↔

↑ = aumenta; ↓ = disminuye; ↔ = permanece igual; ? = desconocido.

coronaria (ocurrencia de infarto al miocardio no fatal y muerte de origen coronario); además se consideró un índice global de riesgos y beneficios, de acuerdo a un criterio prefijado que incluyó las seis enfermedades que a los autores les parecieron más importantes. El proyecto se suspendió anticipadamente el 31 de mayo del 2002, después de un seguimiento promedio de 5,2 años, debido a un incremento de 26% en el número de mujeres que tuvieron cáncer de mama invasor en el grupo con TH, cifra que sobrepasaba los límites de seguridad preestablecidos por el protocolo.

La segunda rama del estudio WHI (Tabla III) estudió 10.739 mujeres de 50 a 79 años que tenían histerectomía⁽⁸⁾. A ellas se les trató con placebo o estrogenoterapia oral pura (estrógenos conjugados equinos 0.625 mg diarios). Esta rama también se terminó anticipadamente en febrero del 2004, por razones menos claras que en el caso anterior, después de un seguimiento promedio de 6.8 años. En la tabla III se presentan los resultados principales de ambos estudios. Se observa que en el grupo con TH combinada continua hubo aumento del riesgo de enfermedad coronaria, cáncer de mama, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar. Lo más inesperado de este trabajo fue el incremento de eventos coronarios, lo que echaba por tierra los resultados de la mayoría de los estudios observacionales, que habían señalado

lo opuesto. En contraste, hubo reducción del riesgo de presentar cáncer de colon y fracturas vertebrales y de cadera. Esto último es de gran trascendencia porque el WHI es el primer trabajo experimental que demuestra en forma definitiva la eficacia de la TH para otorgar protección ósea, más aún considerando que la población no fue seleccionada por tener alto riesgo de fracturas; de hecho no se evaluó la densidad mineral ósea. En la rama del WHI con estrógenos puros⁽⁸⁾ hubo también incremento de accidente cerebrovascular y tromboembolismo (aunque en menor magnitud y no alcanzó significación estadística), pero no hubo incremento del riesgo coronario ni de cáncer de mama, manteniendo la eficacia a nivel óseo.

Considerando que las poblaciones de ambos estudios eran semejantes, las diferencias en los eventos primarios entre ambas ramas pueden atribuirse principalmente al uso de medroxiprogesterona en el primero. Es así que el riesgo coronario y el riesgo de cáncer de mama sólo se hizo evidente en el grupo con terapia combinada continua que usó medroxiprogesterona y no en el grupo con estrógenos puros. De aquí que ha nacido una fuerte corriente para favorecer el uso de progesterona natural o progestinas agonistas puras y en la menor dosis útil para proteger el endometrio. En las histerectomizadas se refuerza el concepto de que no es necesario el uso de progestinas. Respecto

Tabla III. Resultados principales de las dos ramas del estudio WHI comparando aquella que recibió TH (con estrógenos conjugados equinos + medroxiprogesterona combinada continua o la que recibió ECE solos) con la que recibió Placebo^(7,8).

Tipo Estudio	Estudio WHI con estrógenos y progestina			Estudio WHI con estrógenos solos			
	Grupos	ECE+AMP (n = 8506)	Placebo (n = 8102)	Hazard Ratio (IC 95%)	ECE (n = 5310)	Placebo (n = 5429)	Hazard Ratio (IC 95%)
Seguimiento meses (DS)		62.2 (16.1)	61.2 (15.0)	--	81.6 (19.3)	81.9 (19.7)	--
Enfermedad Coronaria (EC)		164	122	1.29 * (1.02-1.63)	177	199	0.91 (0.75-1.12)
ACV		127	85	1.41 * (1.07-1.85)	158	118	1.39 * (1.10-1.77)
ETE venosa		151	67	2.11 * (1.58-2.82)	101	78	1.33 (0.99-1.79)
Cáncer mama invasor		166	124	1.26 * (1.00-1.59)	94	124	0.77 (0.59-1.01)
Cáncer colorrectal		45	67	0.63 * (0.43-0.92)	61	58	1.08 (0.75-1.55)
Fracturas cadera		44	62	0.66 * (0.45-0.98)	38	64	0.61 * (0.41-0.91)
Fractura vertebral		41	60	0.66 * (0.44-0.98)	39	64	0.62 * (0.42-0.93)
Muerte total		231	218	0.98 (0.82-1.18)	291	289	1.04 (0.88-1.22)
Índice global		751	623	1.15 * (1.03-1.28)	692	705	1.01 (0.91-1.12)

Referencia JAMA 2002; 288:321-333 JAMA 2004; 291: 1.701-1.712.

* Hazard ratio significativamente diferente entre grupo tratado y grupo placebo

Índice global representa el primer evento en cada participante de algunos de los siguientes: EC, ACV, embolia pulmonar, cáncer de mama, cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte debido a otras causas.

al aumento de la enfermedad coronaria en la primera rama del estudio WHI, éste se hizo presente sólo en aquellos que iniciaban la TH más de 20 años después de la edad de la menopausia, situación que no sucedía en aquellas que lo iniciaban más precozmente.

Disparidad de resultados entre los estudios observacionales y experimentales

Éste es a juicio de muchos un aspecto fundamental para tratar de entender si los estudios observacionales acerca de THR estaban equivocados sólo en lo relativo a enfermedad coronaria o si todos los estudios observacionales debieran ser desechados en el futuro por llegar a conclusiones erróneas. En la tabla IV se comparan los resultados principales de los estudios

WHI, HERS y los observacionales. Merece ser destacado que en general, estos últimos estudios coincidieron con los estudios HERS y WHI en la mayoría de las variables estudiadas. La excepción la constituyó la enfermedad coronaria que de ser beneficiada por la THR de acuerdo a los estudios observacionales, pasó a tener un efecto nulo en el estudio HERS y, lo más paradójico, un efecto perjudicial en el estudio WHI.

Analícemos en primer lugar por qué se pueden haber equivocado los estudios observacionales. Según Grodstein y cols⁽⁹⁾, ello pudo deberse a las siguientes razones:

Razones metodológicas

a) sesgo de mujeres sanas: en los estudios observacionales, las mujeres que eligen tomar

Tabla IV. Resultados de los Estudios WHI, HERS y observacionales que utilizaron terapia combinada con estrógenos y progestinas⁽⁶⁾.

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

hormonas son generalmente más sanas que aquellas que no lo hacen, lo que podría ser determinante en los resultados finales;

- b) sesgo de cumplimiento: las mujeres que adhieren a la TH tienden también a ser más adherentes a otras medidas de protección de la salud;
- c) captura incompleta de eventos clínicos tempranos: la gran parte de los trabajos observacionales incluyeron a mujeres con varios años de TH y las siguieron comparándolas con el grupo que no se trató. Considerando que durante el primer año de TH se produce el mayor número de eventos coronarios, tanto en el estudio HERS como en el WHI, es factible que los estudios observacionales no hayan pesquisado estos casos dentro de sus casuísticas, porque con toda probabilidad dichas mujeres abandonaron la TH precozmente; más aún, estas pacientes pueden haber sido catalogadas como no usuarias, incrementando falsamente el número de eventos coronarios en ellas.

Diferencias biológicas

- a) régimen hormonal: La mayoría de los estudios observacionales incluyeron a mujeres que tomaban sólo estrógenos, tendencia predominante hace 2-3 décadas, y las que usaban progestina lo hacían en esquema secuencial. Los estudios WHI y HERS, en cambio, usaron un esquema combinado continuo, que significa exposición diaria a progestinas, las que, como sabemos, tienen varias acciones adversas en el sistema cardiovascular;
- b) características de la población: en general, las mujeres que deciden tomar TH en los estudios observacionales son más delgadas y tienen menos concentraciones de estradiol endógeno. Hay cierta información proveniente de una gran cohorte

de mujeres postmenopáusicas que sugiere que las mujeres más delgadas son las que realmente se benefician en el aspecto cardiovascular de la TH. El IMC promedio del estudio WHI fue 28.5 y en el estudio observacional de las Enfermeras, en cambio, sólo de 24.3. Además, la edad es importante. A la edad de 35 años se inician los depósitos de estrías lipídicas en las coronarias, entre los 45-55 años hay una progresión activa de las placas coronarias y a los 65 años en promedio, edad comparable con la de los estudios WHI y HERS, las lesiones comienzan a desarrollar complicaciones. Es posible que en estas mujeres más añosas predomine el efecto pro trombótico o pro inflamatorio asociado al uso de TH, lo que pudo inducir una complicación de la placa. En otras palabras, es posible plantear que la TH podría proteger al sistema cardiovascular de la mujer más joven, que inicia la terapia en la perimenopausia, situación que ha sido comprobada en monos; y por el contrario podría no ayudar o incluso desestabilizar las placas coronarias de las mujeres más añosas con ateromas ya constituidos. A este respecto, se debe recordar el estudio EPAT⁽¹⁰⁾, que incluyó mujeres postmenopáusicas más jóvenes y sin enfermedad coronaria, que fueron asignadas a recibir estradiol puro o placebo, demostrando que la hormonoterapia retardaba el grado de progresión de la ateromatosis carotídea subclínica.

Otro aspecto que debe ser analizado es la disparidad de resultados entre los estudios HERS y WHI. Mientras el primero, en prevención secundaria y con mujeres de mayor edad demostró que la TH no cambiaba el riesgo absoluto de sufrir eventos coronarios, en el segundo, de prevención primaria, con mujeres más sanas y de menor edad, la TH se asoció a

un incremento del riesgo coronario. ¿Cómo se puede entender esta aparente paradoja? Creemos que parte de la explicación puede extraerse de la Tabla V. En ella se observa que en el estudio HERS, por ser pacientes con enfermedad coronaria establecida, recibían otras drogas con reconocido efecto cardioprotector como estatinas y aspirina, drogas que además atenúan fuertemente el impacto de la PCR sobre el riesgo cardiovascular^(11,12). Nuestra hipótesis es que la alta frecuencia de uso de aspirina y estatinas en el estudio HERS, pudo haber anulado el posible impacto negativo de TH sobre las coronarias ateromatosas en estas pacientes, impidiendo observar un alza moderada de eventos coronarios como lo que se observó en el estudio WHI que, como se ve en la tabla V, aunque incluyó también a mujeres que utilizaban estas mismas drogas, la frecuencia fue muy inferior. Un reanálisis reciente del estudio HERS concluye que los individuos que recibieron estatinas, no mostraron un incremento de la mortalidad coronaria, en contraste con lo que sucedió con los que no eran tratados con estatinas⁽¹³⁾.

Tabla V. Factores que pueden explicar los diferentes resultados coronarios de los estudios HERS y WHI^(5,7).

	HERS (Prevención Secundaria)	WHI (Prevención Primaria)
Edad (años)	66.7 (44-79)	63.2 (50-79)
Sobrepeso/ obeso *	57% (IMC >27)	35.3% / 34.2%
Tabaco actual	13%	10.5%
Tratamiento por Diabetes	19%	4.4%
Uso de estatinas	35%	6.9%
Uso de aspirina	78%	19.1%

* = en el estudio HERS se reportan las mujeres con IMC > 27; en el estudio WHI se segregan las pacientes con sobrepeso (IMC 25-30) de las con obesidad (IMC >30)

Conclusiones

La cardiopatía coronaria de la mujer tiene peculiaridades que la distinguen de la presentación de la misma enfermedad en el hombre. Si bien su presentación es más tardía, al considerar la longevidad que están alcanzando las mujeres, podremos esperar que este problema de salud pública se incremente en el futuro.

Hay evidencias para plantear que la falencia hormonal propia de la menopausia se asocia a un incremento del riesgo coronario, más allá de aquel que es proporcional a la edad; sin embargo la reposición hormonal oral –en esquema combinado continuo de estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona– no demostró reducir dicho riesgo. Los hallazgos de los estudios WHI y HERS han descartado la existencia de algún papel de la TH como cardioprotector; el estudio WHI, fue más allá demostrando un leve incremento de dicho riesgo. El estudio WHI, sin embargo, adolece de una serie de limitaciones metodológicas que hacen poner cautela a la interpretación final de los resultados. Por ejemplo, se estudió a mujeres añosas y no a perimenopáusicas que son las que con más frecuencia inician TH. Además, alrededor del 25% de las pacientes habían usado TH por períodos prolongados antes de ingresar al estudio, incluyendo a las que fueron distribuidas aleatoriamente al grupo con placebo, lo cual dificulta la interpretación de los resultados. Por otro lado, la dosis de TH utilizada fue excesiva para la edad promedio de las mujeres y utilizó un esquema combinado-continuo con el que se tenía escasa experiencia. El abandono de la TH fue también altísimo –42% para el grupo con THR y 38% para el grupo placebo–, lo que debió haber puesto una nota de cautela respecto al análisis de los resultados. Por otro lado, como el protocolo era ciego, los médicos podían indicar terapias que consideraban recomendables. Lo curioso fue que se inició THR en el 6.2% del grupo tratado y en el 10.7% del grupo placebo (¿puede considerarse que continuaban siendo grupo placebo?). Sin embargo, dado el altísimo costo económico involucrado en el proyecto, que hacía impensable un juicio público a su diseño y ejecución, asociado al hecho de que el gobierno norteamericano era su patrocinador oficial, las críticas han sido más bien moderadas y las intenciones “revisionistas” de algunas sociedades científicas han sido desoídas hasta ahora. Incluso más, se ha negado a otros expertos la posibilidad de analizar en forma independiente los resultados del estudio WHI. En definitiva, a la luz de los estudios antes analizados, debemos eliminar a la protección cardiovascular como uno de los objetivos de la THR; sin embargo, es difícil aceptar que dicha reposición hormonal sea perjudicial desde el punto de vista coronario. No es descartable que el estudio de mujeres sintomáticas, y por ende más jóvenes, y el uso de otras progestinas diferentes a la medroxiprogesterona, o la utilización de dosis estrogénicas menores, o por vía no oral^(14,15), determinen resultados diferentes. De hecho, la vía transdérmica ha demostrado carecer de

efecto pro-inflamatorio o pro-coagulante, lo que hace altamente improbable que se asocie a aumento del riesgo cardiovascular^(16, 17).

En las mujeres postmenopáusicas sintomáticas la TH mantiene su indicación clásica, recomendándose la utilización de la menor dosis efectiva⁽¹⁸⁾ y sólo por el período de tiempo necesario, reconociendo que pasados cinco años de terapia combinada continua se incrementa leve pero progresivamente el riesgo de cáncer de mama⁽⁷⁾, situación que no ocurrió después de 6.8 años de seguimiento en el grupo con estrogenoterapia pura⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud. Enfermedades cardiovasculares. En: Los objetivos Sanitarios para la década 2000-2010. www.minsal.cl Primera edición, Octubre 2002, pp 113-120.
2. Arteaga E. Riesgo cardiovascular en el climaterio. En: Consenso en Climaterio 2001. Una recomendación fundamentada. Eds. Arteaga E, Contreras P y O González. Ediciones Sociedad Chilena de Climaterio. Editorial Bywaters, Santiago 2001 pp 61-73.
3. Prieto JC, Corbalán R, Chávez E, *et al.* Infarto agudo del miocardio en hospitales chilenos. Resultados finales del estudio GEMI. Rev Méd Chile 1999; 127: 763-774.
4. Eaton CB, Anthony D. Cardiovascular disease and the maturing women. Clinics in Family Practice 2002; 4(1): 71-78.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-613.
6. Grady D, Herrington D, Bittner V, *et al.* 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.
7. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
8. 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: 1.701-1.712.
9. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. New Engl J Med 2003; 348: 646-50.
10. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, *et al.* Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001; 135: 939-53.
11. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, *et al.* Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1.774-1.780.
12. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, *et al.* Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973-979.
13. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, *et al.* Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Circulation 2002; 105: 2.962-7.
14. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z *et al.* Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1.358-63.
15. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, *et al.* Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. Thromb Haemost 2001; 85: 619-25.
16. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, *et al.* Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1.358-63.
17. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, on behalf of the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) study group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. The Lancet 2003; 362: 428-432.
18. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, *et al.* Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 2001; 75: 1.065-75.

