

# Terapia Hormonal de Reemplazo y Riesgo Cardiovascular

**Dr. Gonzalo Ruiz-Esquide S.**

E-mail: gonzalodr@mi-mail.cl

Medicina Interna

Hospital Dr. Sótero del Río

Hasta hace poco tiempo la protección cardiovascular ofrecida por la terapia hormonal de reemplazo en la postmenopausia era difícilmente discutible. De hecho, sus beneficios fueron considerados suficientemente impresionantes como para que el *American College of Physicians* recomendara en 1992 que "todas las mujeres deberían considerar tomar terapia hormonal preventiva"<sup>1</sup>.

Los estrógenos podrían influenciar favorablemente el proceso aterogénico por múltiples mecanismos<sup>2,7,31</sup>: tienen efectos benéficos sobre los niveles de lipoproteínas<sup>3-5</sup>; sobre el metabolismo de los carbohidratos<sup>3,6</sup>; sobre factores hemostáticos, como el fibrinógeno<sup>3,6</sup> y la producción de prostaciclina por el endotelio<sup>8</sup>; disminuyen la respuesta paradójica del endotelio enfermo a la acetilcolina<sup>9</sup>; tienen efecto bloqueante de los canales de calcio<sup>10</sup>; bloquean la vasoconstricción mediada por endotelina-1<sup>11</sup>; inhiben la apoptosis de células endoteliales<sup>32</sup> y aumentan su actividad

angiogénica<sup>33</sup>; además de poseer, junto con la progestina, efectos antioxidantes<sup>12,13</sup> y disminuir los niveles de homocisteína en sangre<sup>14</sup>.

De hecho, múltiples estudios observacionales, tanto en prevención primaria como secundaria, sugieren que la terapia hormonal de reemplazo (THR) es efectiva en disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular hasta en un 50%<sup>1,2,17,19</sup>, especialmente la derivada de enfermedad coronaria.

En Estados Unidos, esta terapia es una de las prescripciones más ampliamente indicadas, con más de 30 millones de usuarias<sup>8</sup>. Aproximadamente el 50% de las mujeres menopáusicas que participan en el *Healthy Women Study* en Pittsburgh, un seguimiento prospectivo desde 1982, están usando THR<sup>15</sup> y se calcula que el 50% de las mujeres usarán THR, por lo menos por un mes en su vida<sup>8</sup>.

En Chile, se estima que hay más de 1.680.000 mujeres mayores de 45 años<sup>47</sup>, la prevalencia de uso de THR alcanza al 13%, una de las mayores de América Latina<sup>48</sup> y sólo durante 1999 se expendieron más de 2.000.000 de unidades de THR (más de 315.000 al mes)<sup>48</sup>, lo que ilustra el impacto de salud pública de este problema.

Por eso, cuando se publicaron los resultados del estudio HERS en 1998<sup>16</sup> la reacción general fue de desconcierto: el

primer estudio prospectivo y aleatorizado no mostró beneficio alguno de la THR en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria, poniendo una gran interrogante sobre la validez de los datos observacionales y fisiopatológicos (Figura 1). Ahora se agregan los resultados del estudio *Women's Health Initiative* (WHI), del *National Institutes of Health*, que en un escenario comunitario de prevención primaria encontró que los riesgos del uso de THR superaban a sus beneficios.

El propósito de esta revisión es analizar estos resultados, así como, los datos observacionales más recientes e intentar encontrar explicaciones para esta aparente paradoja.

## Los datos observacionales

El Estudio de las Enfermeras comenzó en 1976, cuando 121.000 enfermeras contestaron un cuestionario por correo acerca del uso postmenopáusico de hormonas y de su historia médica, incluyendo enfermedad cardiovascular y factores de riesgo asociados.

En su último reporte<sup>19</sup>, se incluye el seguimiento de más de 59.000 personas por 16 años (660.000 años/mujer) y se evalúa el riesgo de enfermedad cardiovascular de acuerdo al uso de estrógenos y progestina, para examinar la protección estrogénica y examinar la hipótesis de que la progestina la disminuía.

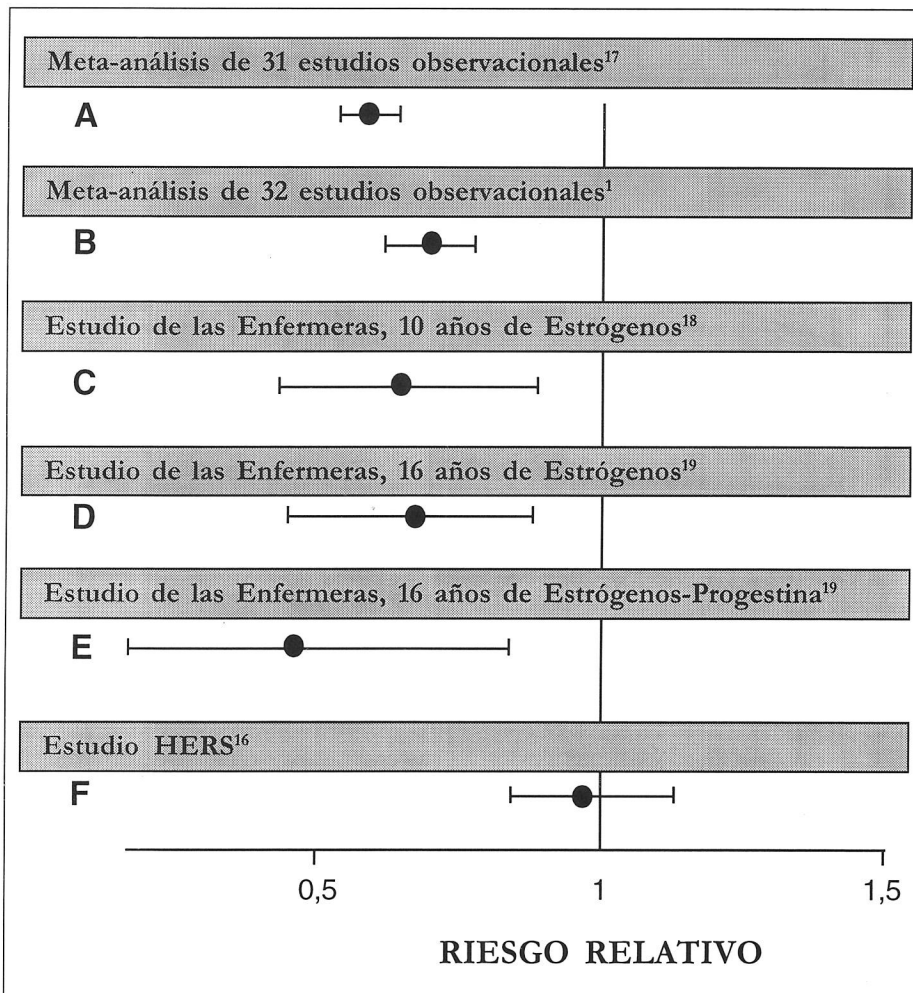


Figura 1. Riesgo relativo de morbilidad y mortalidad de enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas tomando THR comparadas con no usuarias. Las líneas horizontales representan los intervalos de confianza de 95%. HERS= Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Los números entre paréntesis corresponden a la referencia en el texto. Modificado de referencia 2.

En los resultados se indica que el grupo que usaba THR era de un perfil de riesgo cardiovascular menor: menos antecedentes familiares de infarto agudo miocárdico (IAM), menos prevalencia de diabetes y de tabaquismo, más jóvenes, con índice de masa corporal más bajo y más consumo de aspirina, alcohol y suplementos vitamínicos. Esta diferencia en el riesgo basal es un hecho conocido<sup>2,8</sup>, y se ha planteado que es responsable de un sesgo de selección

que explica los resultados favorables de la THR en estudios observacionales.

El riesgo relativo (RR) ajustado por multivariantes de enfermedad coronaria mayor (definida como IAM no fatal o muerte coronaria) fue de 0,6 (95% CI = 0,43 a 0,83) para las usuarias actuales de estrógeno sólo y 0,39 (0,19 a 0,78) para las usuarias actuales de estrógeno-progestina. Hubo una tendencia estadísticamente no significativa al au-

mento del riesgo de eventos cerebrovasculares de cualquier tipo [RR = 1,27 (0,96 a 1,69)] al compararlas con las nunca usuarias.

Un uso prolongado de THR no se asoció a mayor protección y el beneficio desaparecía paulatinamente al suspender su uso. La explicación de los investigadores es que el uso debe ser continuado para obtener el beneficio. Sin embargo, hay una hipótesis alternativa. Si se observa la Figura 2 se ve que pueden trazarse dos líneas imaginarias: una (continua) muestra la tendencia paulatina a la disminución de la protección de los estrógenos al suspender su uso, la otra (discontinua) señala que sólo alcanza la significación estadística la disminución de riesgo en el caso de las usuarias actuales, y que las que han suspendido el uso de THR bien podrían no estar protegidas en absoluto.

Estos dos fenómenos (la protección no aumenta en el tiempo y la protección sólo es para las usuarias actuales) pueden tener su explicación en fuentes de error poco consideradas: los sesgos “del usuario sano” y “de cumplimiento”<sup>8,20</sup>.

El sesgo “del usuario sano” es aquel que explica un beneficio aparente en el caso de que la medida sólo se aplique mientras el usuario esté sano, es decir, la THR no protege, pero las mujeres sólo la usan mientras están sanas y la suspenden al enfermar, por lo tanto, las usuarias actuales serían más sanas por definición. En este sentido, se ha reportado<sup>23</sup> que las usuarias actuales de estrógenos tienen disminuidas hasta un 30% causas de muerte no relacionadas a los estrógenos y que las causas cardiovasculares aumentan después de su suspensión.

El sesgo “de cumplimiento” es aquel que explica un beneficio aparente porque los pacientes que son más cumplidores tienen menos mortalidad, entre otras razones, porque tienen otros estilos de vida saludables asociados. Esto

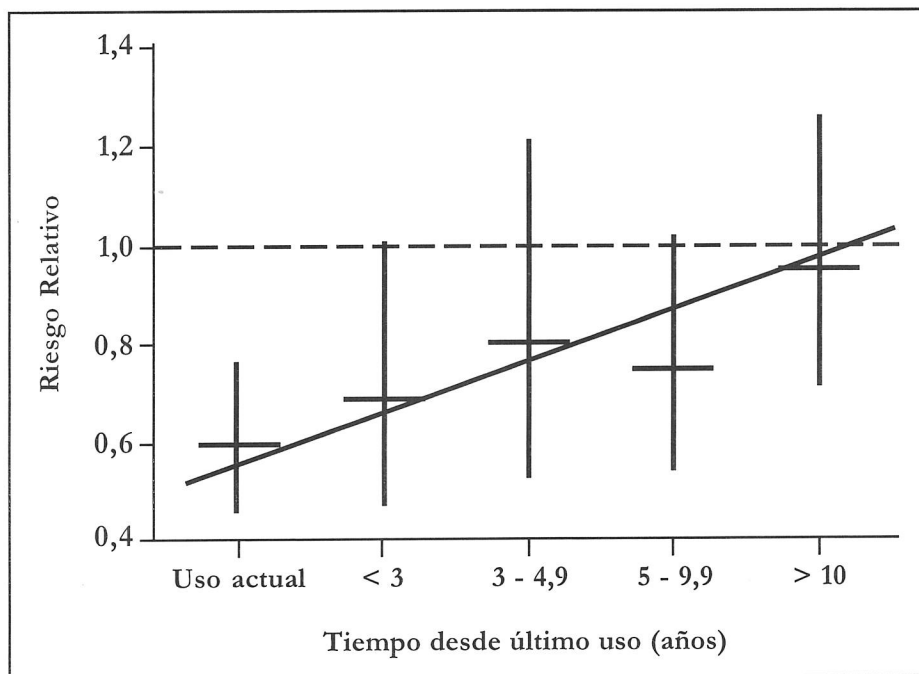


Figura 2. Riesgo Relativo de Enfermedad Coronaria Mayor entre usuarias actuales de hormonas y usuarias antiguas de acuerdo al tiempo desde último uso en el estudio de las enfermeras. Las barras horizontales indican el estimado puntual del riesgo y las verticales los intervalos de confianza de 95%. Las líneas discontinua y continua se han agregado para ilustrar hipótesis alternativas sobre los hallazgos (ver texto). Modificado de referencia 19.

quedó claramente demostrado en dos reportes basados en las bases de datos del BHAT (uno de los grandes estudios de beta bloqueo en el post IAM)<sup>21,22</sup>. En ellos se observó que la mortalidad de los no cumplidores con el placebo era hasta 2,8 veces mayor que la de los que cumplían, y debe recordarse que las usuarias actuales de THR son cumplidoras por definición.

La crítica más repetida contra los estudios observacionales es que incluyen sesgo de selección (las mujeres son más sanas de partida). Sin embargo, los investigadores del Estudio de las Enfermeras efectúan correcciones múltiples por todo tipo de factores de riesgo (incluida la frecuencia de visitas médicas), por lo que señalan que “uno debería postular factores de riesgo desconocidos que sean predictores extremadamente poderosos de enfermedad y es-

tán estrechamente asociados con el uso de hormonas”. Sin embargo, corregir para estos otros sesgos es mucho más difícil, si no imposible, dada la misma definición de un estudio observacional. En 1998, Sourander publicó en *The Lancet* un estudio llevado a cabo en Turku, Finlandia<sup>24</sup>. En él se reportan los datos de uso de estrógenos y morbilidad cardiovascular y por cáncer. La metodología de este estudio es notable, pues en él se incluyen 7.994 de las 8.164 mujeres entre 58 y 65 años de la ciudad, que fueron seguidas prospectivamente desde 1987 a 1995, totalizando más de 50.000 años/mujer de seguimiento.

También, esta vez, se dividió a las mujeres entre usuarias actuales, previas o nunca usuarias. Las usuarias actuales eran, respecto de las nunca usuarias, más jóvenes, de menor Índice de Masa

Corporal (IMC), de clase social más alta y con menos prevalencia de hipertensión y diabetes. Al comparar las usuarias actuales con las nunca usuarias, aún cuando la morbilidad fue similar, disminuyó la mortalidad cardiovascular [RR=0,21; (95% CI = 0,08 a 0,59)], coronaria [RR = 0,19; (0,05 a 0,77)] y por accidentes cerebrovasculares [RR = 0,16; (0,02 a 1,18)]. Los investigadores postulan que el hecho que la morbilidad sea la misma y la mortalidad sea menor se debe a un efecto de la THR sobre la progresión de una enfermedad cardiovascular ya existente, y que no tendría mayor rol en prevenir el inicio de ella. Este hallazgo, sin embargo, está en contraste con los resultados de otros estudios, que demuestran una disminución de morbilidad y mortalidad<sup>17,19,25</sup>.

Al igual que en el Estudio de las Enfermeras, no hubo diferencias significativas entre los resultados de las usuarias previas y las nunca usuarias (Figura 3). Se intentó corregir por sesgo de selección haciendo un análisis por grupos, ajustados según presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular y nivel socioeconómico, obteniendo los mismos resultados, pero tampoco este estudio puede escapar de los sesgos “de usuario sano” y “de cumplimiento” antes explicados.

En otro escenario, O’Keffe publicó<sup>26</sup>, en 1997, un estudio de prevención post angioplastía en 137 mujeres en THR y 200 controles pareados por edad, fracción de eyección y flujo coronario (medido según la escala TIMI), que fueron seguidas por casi 6 años. Las mujeres en THR tenían una reducción de RR del compuesto muerte/IAM/accidente cerebrovascular de 69%, sin embargo, ambos grupos eran dispares al inicio en factores importantes (dos años promedio más de edad, 10% más de enfermedad multivazo, 10% más de diabetes en el grupo control), pese a lo cual, se llegó a comparar el efecto cardioprotector de la THR con el de las estatinas.

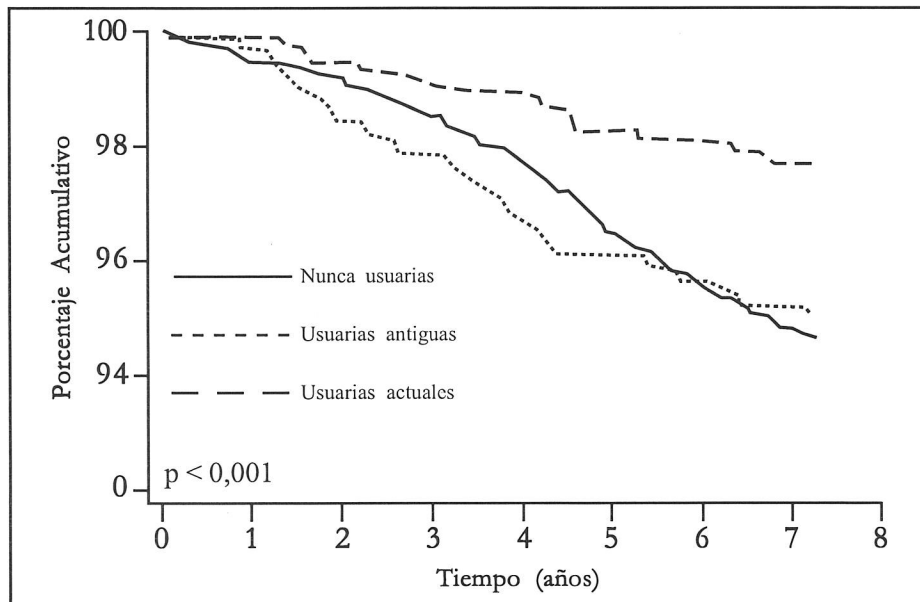


Figura 3. Porcentajes de supervivencia de acuerdo al uso de estrógeno. Tomado de referencia 24.

De la misma forma, por lo menos tres grandes meta-análisis de estudios observacionales<sup>1,17,19</sup> demostraron resultados similares, con reducciones de riesgo relativo de alrededor de 50%.

Sin embargo, no todos los datos eran concordantes. Recientemente, se publicaron dos artículos que desafiaron la noción de que los estrógenos son un factor de riesgo cardiovascular, pues no se encontró la esperada relación “*dosis-respuesta*” entre concentración de hormonas sexuales en sangre y enfermedades cardiovasculares en un seguimiento prospectivo de largo plazo de 651 mujeres postmenopáusicas, en una clínica comunitaria en California<sup>27</sup>, ni en una observación de 87 mujeres post angioplastia coronaria<sup>28</sup>. Tampoco se encontró relación entre el grosor de la íntima-media de la arteria carótida<sup>29</sup>, un conocido marcador sustituto o intermedio de riesgo coronario y cardiovascular<sup>30</sup>, y el uso de THR o el status menopáusico en un examen transversal en 5.400 mujeres en cuatro centros comunitarios en Estados Unidos.

#### Los datos “aleatorizados”

Ya en 1997, se publicó un meta-análisis<sup>34</sup> de 22 estudios clínicos controlados, con un total de 4.124 mujeres postmenopáusicas, que no mostró un efecto protector de la THR, en el cual el estimado puntual del RR para eventos cardiovasculares fue 1,64 para las usuarias de THR (95% CI = 0,65 a 4,18) y la probabilidad que el RR real fuera 0,7 o menos fue 1 a 3%, según el método utilizado para el cálculo, es decir, sólo había 1 a 3% de probabilidades que el error en este meta-análisis fuera de tal magnitud que el RR estimado fuera 1,6 y el real 0,7. Sin embargo, las críticas metodológicas relevantes son múltiples: no está especificada la estrategia de búsqueda ni los criterios de selección de artículos, tampoco se hicieron esfuerzos por encontrar material no publicado, entre otras.

En el estudio PEPI<sup>3</sup>, se asignaron 875 mujeres durante 3 años a 4 esquemas hormonales o placebo para estudiar el efecto de la THR sobre los factores de riesgo cardiovascular. El efecto sobre el

HDL (6,8 mg/dL más alto en el grupo de estrógenos) se podría asociar con hasta un 30% menos de IAM en 10 años<sup>35,36</sup>, en tanto que la diferencia del fibrinógeno entre los grupos (1,1 g/dL menos con estrógenos) habría más que duplicado el riesgo de enfermedad coronaria en el estudio Framingham<sup>37</sup>. No hubo diferencias de morbimortalidad entre los grupos, aunque el estudio no estaba diseñado para detectarla.

En la Figura 4, vemos el diseño general del estudio HERS<sup>16</sup>. Dicho estudio fue efectuado en 20 centros comunitarios, con 2.783 mujeres coronarias conocidas entre 44 y 79 años ( $\bar{x}$  = 66,7; SD  $\pm$  6,7), asignadas aleatoriamente a estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona acetato en esquema continuo o placebo, seguidas en promedio por 4,1 años.

Con metodología buenísima<sup>38,41</sup>, fue diseñado con 90% de poder para detectar una diferencia de riesgo relativo de 24%. Los criterios de inclusión (por ejemplo, las definiciones de menopausia y cardiopatía coronaria) y exclusión son claros y no sesgados, el análisis fue por intención de tratamiento, el seguimiento fue 100% completo, se protegió estrictamente el doble ciego, hubo ocultamiento de asignación (*allocation concealment*), los grupos fueron iguales al inicio y fueron tratados en forma similar, etc.

Se pueden ver los resultados en la Tabla 1 y la Figura 5: no hubo diferencia alguna entre los grupos para ningún evento cardiovascular, excepto un aumento del riesgo de tromboembolismo pulmonar en el grupo tratado. La mortalidad total fue similar. Aunque análisis posteriores encontraron una cierta tendencia a perjuicio inicial y beneficio tardío del tratamiento esto no fue confirmado en un reporte de más largo plazo en este grupo<sup>52</sup>. Cuando se examinaron los datos por subgrupos (86 en total) no se encontraron otros resultados en alguno de ellos.



## MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

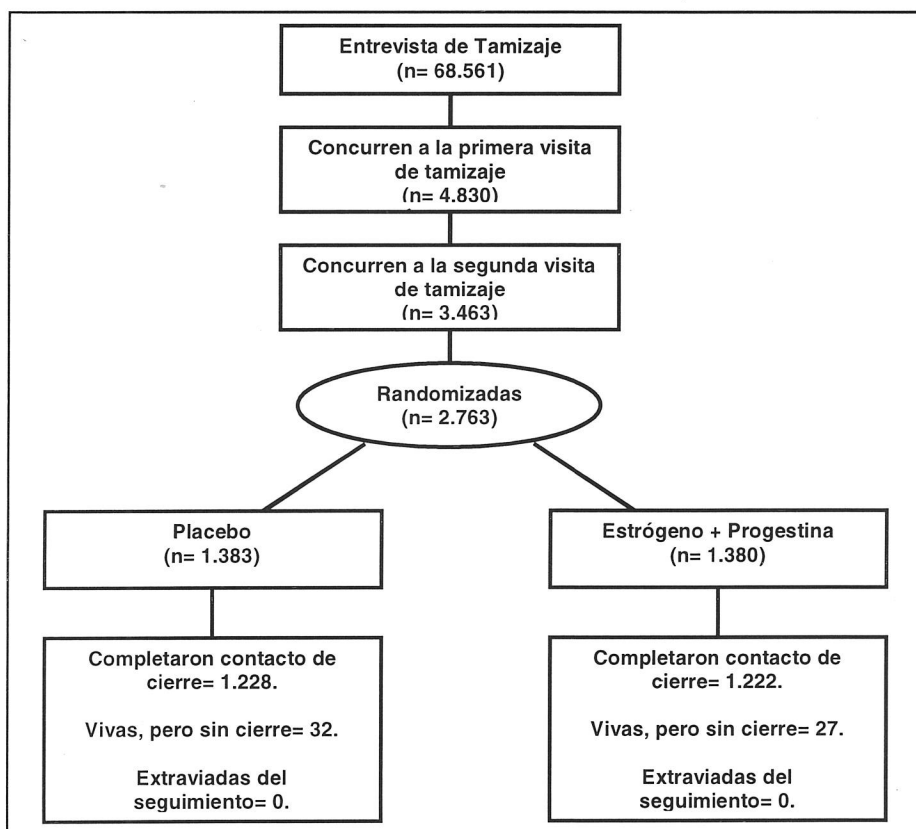


Figura 4. Perfil general del estudio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), mostrando los números de participantes desde el tamizaje al cierre<sup>16</sup>.

Es de notar que los efectos benéficos esperados de los estrógenos sobre el perfil lipídico se dieron en una magnitud similar a los descrito previamente<sup>3</sup> (Figura 6), pero sin ninguna correlación clínica.

Los autores concluyen que para mujeres con cardiopatía coronaria como las de este grupo, la THR no aporta ningún beneficio cardiovascular y que debe privilegiarse el uso de medidas probadas (aspirina, beta bloqueo, estatinas, etc).

De la misma forma, recientemente se publicó en el *New England Journal of Medicine*<sup>39</sup> un estudio angiográfico muy minucioso que examina, en forma aleatoria, los efectos de la THR sobre la progresión de la enfermedad coronaria y no encontró efecto alguno, tanto de los estrógenos solos como con progestina. Los autores concluyen que las mujeres con cardiopatía coronaria no deberían usar THR para obtener beneficios cardiovasculares.

Tabla 1. Eventos cardiovasculares según grupo de tratamiento en el estudio HERS

| EVENTO                              | CEE+MPA<br>(n= 1.380) | Placebo<br>(n= 1.383) | RR (95% CI)        | p Value |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|---------|
| <b>EVENTOS CORONARIOS PRIMARIOS</b> | 172                   | 176                   | 0,99 (0,8 - 1,22)  | 0,91    |
| Mortalidad coronaria                | 71                    | 58                    | 1,24 (0,87 - 1,75) | 0,23    |
| IAM no fatal                        | 116                   | 129                   | 0,91 (0,71 - 1,17) | 0,46    |
| <b>OTROS EVENTOS</b>                |                       |                       |                    |         |
| CABG                                | 88                    | 101                   | 0,87 (0,66 - 1,16) | 0,36    |
| PTCA                                | 164                   | 175                   | 0,95 (0,77 - 1,17) | 0,62    |
| Angina inestable                    | 103                   | 117                   | 0,89 (0,68 - 1,16) | 0,38    |
| ICC                                 | 128                   | 112                   | 1,07 (0,84 - 1,38) | 0,58    |
| Paro cardíaco recuperado            | 19                    | 13                    | 1,48 (0,73 - 3,00) | 0,28    |
| Otros eventos coronarios            | 3                     | 1                     | 3,03 (0,32 - 29,1) | 0,34    |
| EAO                                 | 94                    | 108                   | 0,87 (0,66 - 1,15) | 0,34    |
| AVE/TIA                             | 108                   | 96                    | 1,13 (0,85 - 1,48) | 0,4     |

CEE= Estrógenos equinos conjugados. MPA= Medroxiprogesterona acetato. CABG= Cirugía de revascularización coronaria. PTCA= Angioplastia percutánea coronaria. ICC= Insuficiencia cardíaca congestiva. EAO= Enfermedad arterial oclusiva. AVE= Accidente vascular encefálico. TIA= Crisis isquémica transitoria<sup>16</sup>.

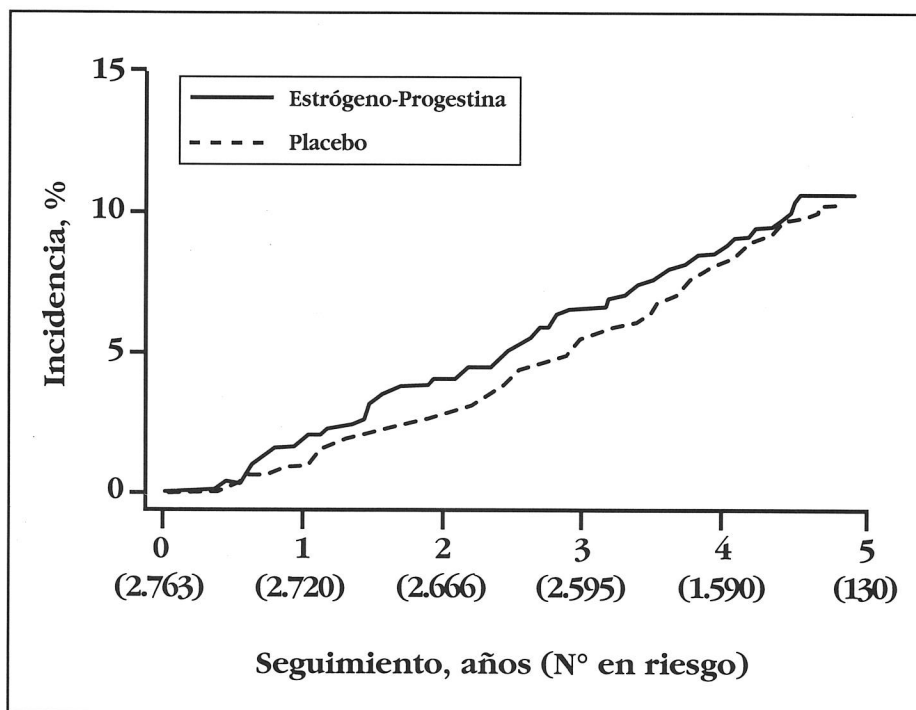


Figura 5. Mortalidad total en el estudio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), según grupo de tratamiento<sup>16</sup>.

También, fue publicado<sup>40</sup> un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en 21 hospitales de EEUU, involucrando a 664 mujeres postmenopáusicas en prevención secundaria de accidente vascular encefálico (AVE). En la Figura 7, se ven los resultados a 2,8 años de seguimiento: la THR no redujo el riesgo de muerte ni AVE no fatal, sino que, aumentó el riesgo de AVE fatal [RR = 2,9 (95% CI = 0,9 a 9,0)] y aquellas que sufrieron un AVE no fatal tuvieron secuelas neurológicas algo peores (81% vs 67% de NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) > = 2).

En 1991, el *National Institutes of Health* lanzó el estudio *Women's Health Initiative* con más de 167.000 mujeres participantes en 40 centros de EE.UU., para examinar los efectos de múltiples estrategias de prevención primaria e identificación de factores de riesgo de eventos cardiovasculares, cáncer de mama y colon, y fracturas osteoporóticas en la postmenopausia<sup>46</sup> (pueden verse detalles en <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/index> y <http://www.whi.org>).

Veintisiete mil mujeres forman parte del estudio clínico de THR, el primero en dirigirse directamente a la evaluación de la THR en la prevención cardiovascular primaria, y a su balance de riesgo beneficio en mujeres predominantemente sanas. De ellas, 16.608 mujeres entre 50 y 79 años fueron asignadas aleatoriamente a estrógenos conjugados más medroxi-progesterona acetato continua versus placebo y el resto pertenece a un estudio de estrógenos no opuestos en mujeres hysterectomizadas.

Aunque estaba planificado para publicarse el 2005, tras 8,5 años de seguimiento, fue terminado en forma precoz con 5,2 años, al encontrarse que los riesgos del grupo en THR sobrepasaban los beneficios más allá del límite previamente fijado por el comité de seguridad y revisión de datos<sup>50</sup>.

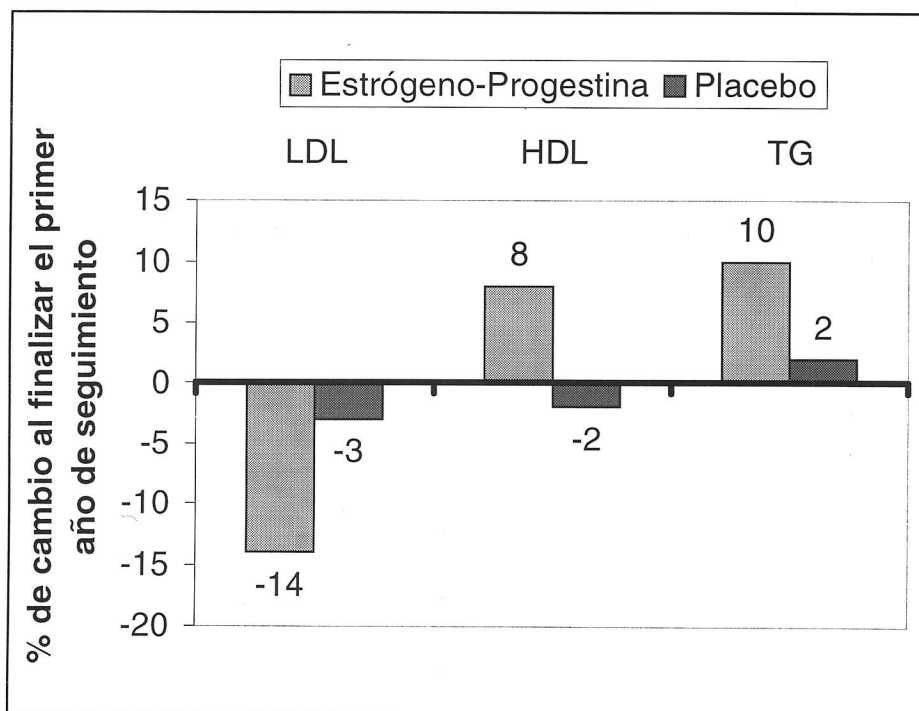


Figura 6. Evolución de los lípidos plasmáticos al primer año de seguimiento según grupo de tratamiento en el estudio HERS<sup>16</sup>. LDL= Colesterol de baja densidad. HDL= Colesterol de alta densidad. TG= Triglicéridos.

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

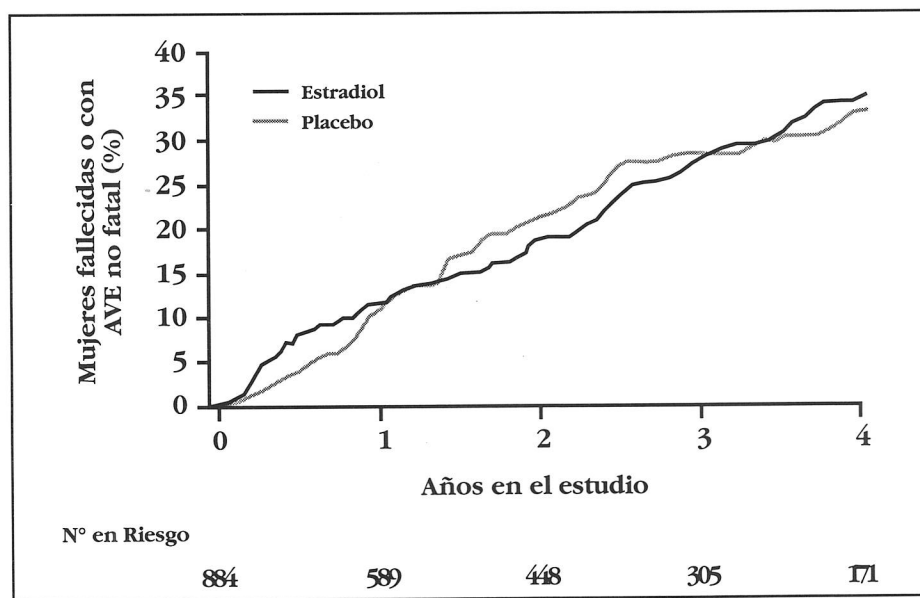


Figura 7. Resultados del estudio de prevención secundaria de accidente vascular encefálico<sup>40</sup>.

Los objetivos primarios fueron los efectos de la THR en la enfermedad coronaria y el carcinoma invasivo de mama. Eventos secundarios incluían fracturas de cadera y otras, otras enfermedades cardiovasculares, cáncer colorectal o de endometrio y un “índice global” (un compuesto de mortalidad total y siete enfermedades definidas como relevantes y cuya evolución estuviera relacionada al uso de estrógenos, que se uso para resumir aspectos importantes del efecto de salud de la THR en una forma más sensible que usando mortalidad total). La metodología de este estudio es fuerte<sup>51</sup>, tal como se ha destacado de los otros ensayos mencionados.

Los resultados pueden verse en las Figuras 8, 9 y la Tabla 2. El grupo de THR no se benefició (RR de mortalidad total = 0,98), sino que experimentó un aumento pequeño pero significativo del riesgo de enfermedad coronaria [RR = 1,29; (95% CI = 1,02 a 1,63)], cáncer de mama [RR = 1,26; (95% CI = 1,00-1,59)], TEP [RR = 2,13 (95% CI = 1,39 a 3,25)], AVE [RR = 1,41; (95% CI = 1,07-1,85)] y una disminución del riesgo

de cáncer colorectal [RR=0,63; (95% CI = 0,43 a 0,92)] y de fracturas de cadera [RR = 0,66; (95% CI = 0,45 a 0,98)]. En términos absolutos, esto se traduce en 7 eventos coronarios más, 8 accidentes vasculares encefálicos más, 8 tromboembolias pulmonares más, 8 carcinomas

invasivos de mama más, 6 carcinomas de colon menos y 5 fracturas de cadera menos por 10.000 años/mujer tratados con THR, es decir, un exceso de 19 eventos más en el índice global por cada 10.000 años/mujer.

CONCLUSIONES

Los últimos datos que hemos revisado parecen estar en una discordancia difícil de aceptar con un cuerpo de evidencia masivo, aunque de calidad inferior, que apoyaba el uso de THR para protección cardiovascular. Este no es un fenómeno desconocido, pues se ha demostrado que hasta en un 30% de los casos los resultados de meta-análisis difieren de los obtenidos en grandes estudios controlados posteriores<sup>42-44</sup>.

Además, hemos visto que el efecto producido por diferentes sesgos puede ser similar en magnitud al beneficio atribuido a la THR<sup>21,22</sup> en los reportes observacionales analizados, a lo que se suma el hecho de que ya no es uno, sino cuatro los estudios controlados, de só-

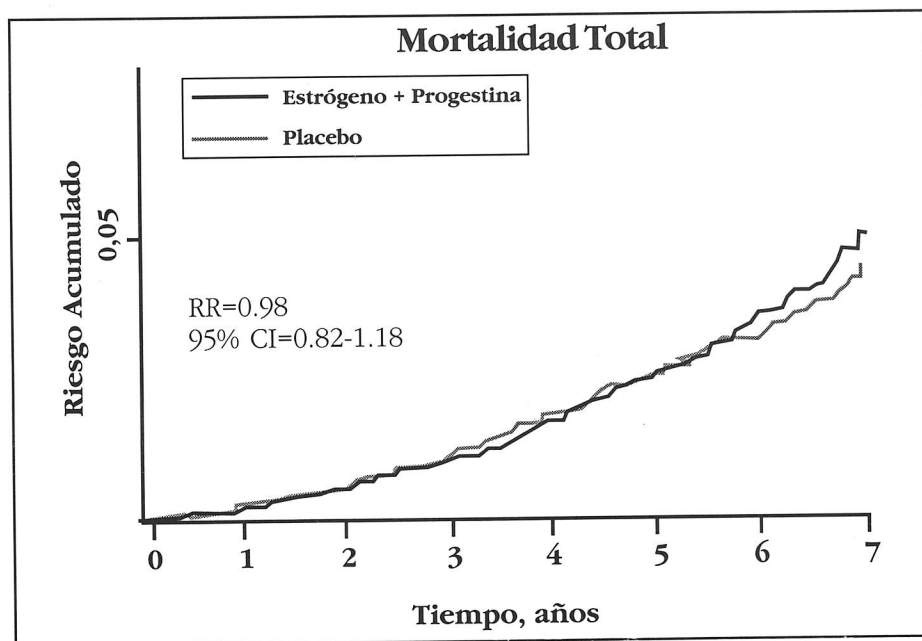


Figura 8. Mortalidad total por grupos en el estudio WHI (Women's Health Initiative)<sup>50</sup>.

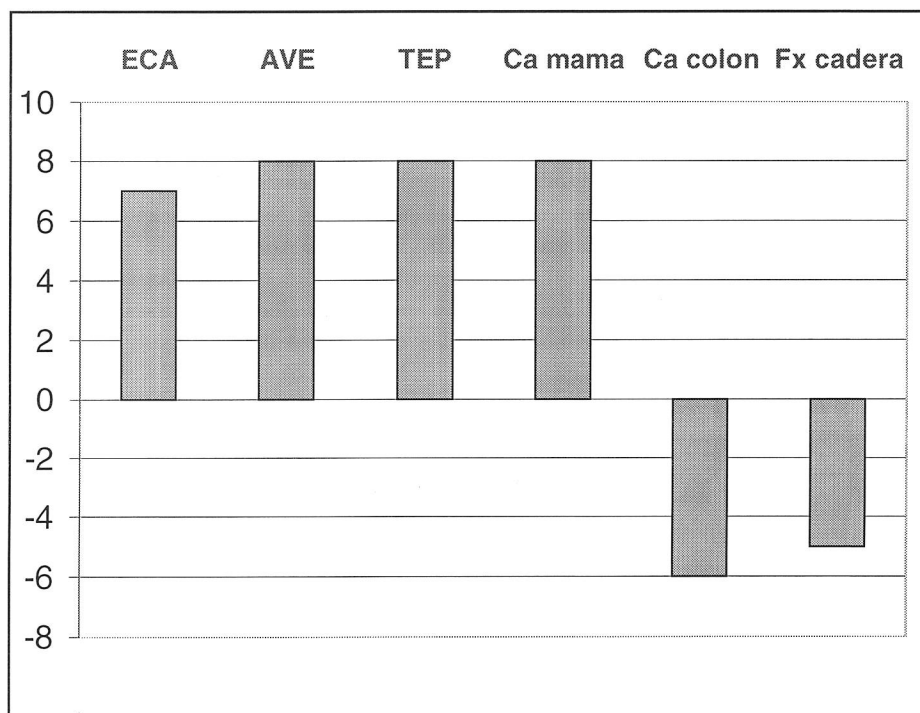


Figura 9. Diferencias absolutas de riesgo (en número de eventos por cada 10.000 años mujer) del grupo de THR respecto del placebo en el estudio WHI. ECA= Evento Coronario Agudo. AVE= Accidente Vascular Encefálico. TEP= Tromboembolismo Pulmonar. Ca mama= Carcinoma invasivo de Mama. Ca colon= Cáncer de colon. Fx cadera= Fractura de cadera<sup>50</sup>. (adaptado de <http://www.whi.org/update/2002update.asp>)

lida metodología, que han demostrado que no hay beneficio en prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares y que, de hecho, podría haber un pequeño riesgo asociado al uso de la THR.

Todo ello inclina con fuerza la balanza en contra de la THR como herramienta de protección cardiovascular, llevando a numerosos expertos a recomendar que no se debería iniciar en mujeres con o sin cardiopatía coronaria con este objetivo<sup>2,8,16,20,45,51</sup>.

Las recomendaciones de la Sociedad Chilena de Climaterio son poco concluyentes<sup>49</sup>, y sólo se limitan a señalar que no está probado el beneficio de la THR en la protección cardiovascular secundaria.

Por lo tanto, puede concluirse que no debe usarse THR para protección cardiovascular, tanto secundaria como primaria y, como clínicos, debemos dejar de prescribirla con este objetivo<sup>51</sup>, a la vez que los recursos deben dirigirse a medidas probadas y costo efectivos.

Tabla 2. Eventos clínicos seleccionados en el estudio WHI (Women's Health Initiative) por grupo, según intención de tratamiento

| EVENTO                           | N° de Pacientes (% analizado)       |                     | Riesgo Relativo | 95% CI      |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|-----------------|-------------|
|                                  | Estrógenos + Progestina<br>n= 8.506 | Placebo<br>n= 8.102 |                 |             |
| Enfermedad coronaria total       | 164 (0,37)                          | 122 (0,30)          | 1,29            | 1,02 - 1,63 |
| AVE                              | 127 (0,29)                          | 85 (0,21)           | 1,41            | 1,07 - 1,85 |
| Enfermedad venosa tromboembólica | 151 (0,34)                          | 67 (0,16)           | 2,11            | 1,58 - 2,82 |
| Enfermedad cardiovascular total  | 694 (1,57)                          | 546 (1,32)          | 1,22            | 1,09 - 1,36 |
| Carcinoma invasivo de mama       | 166 (0,38)                          | 124 (0,30)          | 1,26            | 1,00 - 1,59 |
| Cáncer colorectal                | 45 (0,10)                           | 67 (0,16)           | 0,63            | 0,43 - 0,92 |
| Cáncer en total                  | 502 (1,14)                          | 458 (1,11)          | 1,03            | 0,90 - 1,17 |
| Fracturas de cadera              | 44 (0,10)                           | 62 (0,15)           | 0,66            | 0,45 - 0,98 |
| Fracturas vertebrales            | 41 (0,09)                           | 60 (0,15)           | 0,66            | 0,44 - 0,98 |
| Fracturas en total               | 650 (1,47)                          | 788 (1,91)          | 0,76            | 0,69 - 0,85 |
| Mortalidad total                 | 231 (0,52)                          | 218 (0,53)          | 0,98            | 0,82 - 1,18 |
| Índice global                    | 751 (1,70)                          | 623 (1,51)          | 1,15            | 1,03 - 1,28 |

El Índice Global representa el primer evento para cada participante entre los siguientes: Enfermedad Coronaria, AVE, Tromboembolismo Pulmonar, Cáncer de Mama, Cáncer Colorectal, Fractura de Cadera y Muerte de otra causa<sup>50</sup>.

## Agradecimientos

Agradezco la atenta revisión del manuscrito de los Drs. Nicolás Avalos y Thomas Leisewitz.

## REFERENCIAS

- 1.- GRADY D, RUBIN S M, PETITTI D B et al. Hormone Therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
- 2.- CONTRERAS I, PARRA D. Estrogen replacement therapy and the prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 1963-71 (Disponible en <http://www.medscape.com/viewarticle/406921>).
- 3.- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
- 4.- SOTELO M M, JOHNSON S R. The effects of hormone replacement therapy on coronary heart disease. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1997; 26: 313-28.
- 5.- VAZIRI S M, EVANS J C, LARSON M G et al. The impact of female hormone usage on the lipid profile: The Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2200-6.
- 6.- LAROSA J C. Metabolic effects of estrogens and progestins. *Fertil Steril* 1994; 62: 140s-6s.
- 7.- LOBO R A. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 18s-25s.
- 8.- KULLER L H. Hormone replacement therapy and coronary heart disease. A new debate. *Med Clin North Am* 2000; 84: 181-98.
- 9.- REISSE, GLOTH S T, BLUMENTHAL R S et al. Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 52-60.
- 10.- JIANG C, SARREL P M, LINDSAY D C et al. 17 beta-Estradiol has calcium antagonistic properties in the rabbit coronary artery in vitro. *Circulation* 1991; 84 (suppl 2): II-272. Abstract.
- 11.- JIANG C, SARREL P M, POOLE-WILSON P A et al. Acute effect of 17 beta-estradiol on rabbit coronary artery contractile responses to endothelin-1. *Am J Physiol* 1992; 263: H271-5.
- 12.- SACK M N, RADER D J, CANNON R O. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet*. 1994; 343: 269-70.
- 13.- SHWAERY G T, VITA J A, KEANEY J F Jr. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 beta-estradiol: requirement for estradiol modification. *Circulation* 1997; 95: 1378-85.
- 14.- VAN DER MOOREN M J, WOUTERS M G A J, BLOM H J et al. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in post-menopausal women. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 733-6.
- 15.- KEATING N L, CLEARY P D, ROSSI A S et al. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med* 1999; 130: 545-53.
- 16.- 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: 605-13.
- 17.- STAMPFER M J, COLDITZ G A. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
- 18.- STAMPFER M, COLDITZ G A, WILLETT W C et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurse's Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62.
- 19.- GRODSTEIN F, STAMPFER M J, MANSON J E et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
- 20.- BARRET-CONNOR E, STUENKEL C. Hormones and heart disease in women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6): 1848-53.
- 21.- GALLAGHER E J, VISCOLI C M, HORWITZ R I. The relationship of treatment adherence to the risk of death after myocardial infarction in women. *JAMA* 1993; 270(6): 742-4.
- 22.- HORWITZ R I, VISCOLI C M, BERKMAN L et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 542-5.
- 23.- STURGEON S R, SCAIRER C, BRINTON L A et al. Evidence of a healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology* 1995 May; 6 (3): 227-31.
- 24.- SOURANDER L, RAJALA T, RÄIHÄ I et al. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy. *Lancet* 1998; 352: 1965-9.
- 25.- GRODSTEIN F, STAMPFER M J. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 199-210.
- 26.- O'KEFFE J H, KIM S C et al. Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1-5.
- 27.- BARRETT-CONNOR E, GOODMAN-GRUEN D. Prospective study of endogenous sex hormones and fatal cardiovascular disease in postmenopausal women. *BMJ* 1995; 311: 1193-6.
- 28.- CAULEY J A, GUTAI J P, GLYNN N W et al. Serum estrone concentrations and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 14-8.
- 29.- NABULSI A A, FOLSOM A R, SZKLO M et al for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. No Association of Menopause and Hormone Replacement Therapy With Carotid Artery Intima-Media Thickness. *Circulation* 1996; 94: 1857-63.



- 30.- O'LEARY D H, POLAK J F, KRONMAL R A et al. The Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
- 31.- GRUBER C J, TSCHUGGUEL W, SCHNEEBERGER C et al. Mechanisms of Disease: Production and Actions of Estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346: 340-52.
- 32.- SPYRIDOPOULOS I, SULLIVAN A B, KEARNEY M et al. Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis: estradiol as a survival factor. *Circulation* 1997; 95: 1505-14.
- 33.- MORALES D E, MCGOWAN K A, GRANT D S et al. Estrogen promotes angiogenic activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. *Circulation* 1995; 91:755-63.
- 34.- HEMMINKI E, MCPHERSON K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997; 315: 149-53.
- 35.- GOULDBOURT U, MEDALIE J H. High density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary Heart disease: the Israely Ischemic Heart Disease Study. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 296-308.
- 36.- CASTELLI W P. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1553-60.
- 37.- KANNEL W B, WOLF P A, CASTELLI W P et al. Fibrinogen and the risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-6.
- 38.- GUYATT G H, SACKETT D L, COOK D J. User's guide to the medical literature. II How to Use an Article About Therapy or Prevention. A. Are the Results of the Study Valid? *JAMA* 1993; 270: 2598-2601. (Disponible en internet en <http://www.cche.net/usersguides/main.asp>)
- 39.- HERRINGTON D M, REBOUSSIN D M, BROSNIHAN K B et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-9.
- 40.- VISCOLI C M, BRASS L M, KERNAN W K et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9.
- 41.- Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.5 Updated April 2002. 6 Assessment of Study Quality. Disponible en [http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/hbookCONTENTS\\_6\\_ASSESSMENT\\_OF\\_STUDY\\_.htm](http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/hbookCONTENTS_6_ASSESSMENT_OF_STUDY_.htm)
- 42.- LELORIER J, GRÉGOIRE G, BENHADDAD A et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-42.
- 43.- CAPPELLERI J C, IOANNIDIS J P, SCHMID C H et al. Large trials vs meta-analysis of smaller trials: how do their results compare?. *JAMA* 1996; 276: 1332-8.
- 44.- IOANNIDIS J P, CAPPELLERI J C, LAU J. Meta-analyses and large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1998; 338: 59.
- 45.- ROSSOW J E. Estrogen replacement therapy does not have clear beneficial effect on progression of coronary artery disease. *Evidence-based Cardiovascular Medicine*, March 2001.
- 46.- Women's Health Initiative Study Group. 1998 Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Control Clin Trials*. 1998; 19: 61-109.
- 47.- Instituto Nacional de Estadísticas. Chile en Cifras 2001. [http://www.ine.cl/chile\\_cifras/f\\_chile\\_cifras.htm](http://www.ine.cl/chile_cifras/f_chile_cifras.htm)
- 48.- PARRA M, CASTRO R, PUGA M. Epidemiología de la Menopausia en Chile. Consenso en Climaterio. Sociedad Chilena de Climaterio, 18 de Noviembre 2000.
- 49.- ARTEAGA E. Riesgo cardiovascular en el Climaterio. Consenso en Climaterio. Sociedad Chilena de Climaterio, 18 de Noviembre 2000.
- 50.- 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.
- 51.- FLETCHER SW, COLDITZ G A. Failure of Estrogen Plus Progestin Therapy for Prevention. *JAMA* 2002; 288: 366-88.
- 52.- 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.