

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR: EVIDENCIA AL 2015

Dr. Carlos Escalante Gómez<sup>1</sup>, Dr. Berny Roldán Abellán<sup>2</sup>,

### RESUMEN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres. Aunque históricamente se dice que la incidencia de la enfermedad coronaria es relativamente baja en la mujer antes de los 50 años, sin embargo cuando ésta llega al período menopáusico la mujer rápidamente iguala y llega a superar la mortalidad presentada por los hombres. Aún no se conoce la razón exacta de esta "protección cardiovascular" pre-menopausica, sin embargo son varias las teorías, dentro de las cuales se incluyen el papel de los estrógenos. Es por eso que se propuso a la terapia de reemplazo hormonal como una medida efectiva para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, a partir de las publicaciones del estudio de Women's Health Initiative (WHI) en el 2002 la terapia de reemplazo hormonal tuvo una disminución considerable en su prescripción y aceptación y entró en una etapa de confusión e incertidumbre. Actualmente, más de 10 años después parece que la incertidumbre abre espacio a la evidencia y al cambio del paradigma. Este artículo pretende resumir la evidencia científica al 2015 en relación con la enfermedad coronaria y colaborar en la evolución del concepto actual en la prescripción de la Terapia de Reemplazo Hormonal.

### SUMMARY

Cardiovascular disease is the main cause of death in women over 60 years of age. Different theories propose that estrogen may play a role in the cardiac protection observed prior to that age, and that is why hormone replacement therapy has been proposed to be an effective primary cardiopreventive measure in these women. After the Women's Health Initiative study in 2002, hormone replacement therapy witnessed a notably decrease, but currently, more than 10 years later, much of that doubt has been clarified with evidence-based medicine. This article pretends to review some of the most relevant information regarding hormone replacement therapy and cardiovascular health, in order to establish an up to date concept of this therapy.

**Palabras claves:** Terapia de Reemplazo hormonal, Menopausia, Climaterio, Enfermedad Cardiovascular.

**Abreviaturas:** TRH, Terapia de Reemplazo Hormonal; EC, Enfermedad Coronaria; WHI, Women's Health Initiative; IAM, Infarto Agudo del Miocardio; EKG, Electrocardiograma; SCA, Síndrome Coronario Agudo; ECV, Evento Cerebro-Vascular; AHA, Asociación Americana del Corazón.

La enfermedad cardiovascular representa una de las principales causas de muerte a nivel mundial y según datos de la Organización Mundial de la Salud constituyó la causa de muerte del 30% de las personas en todo el mundo en el 2012. Si se analizan solamente los países considerados como de "primer mundo", la enfermedad cardiovascular es la causa número uno de mortalidad.<sup>1</sup>

En Costa Rica las enfermedades del sistema circulatorio representan la principal causa de muerte. Con predominancia en el grupo de personas mayores de 65 años.<sup>2,3</sup>

Aunque la incidencia de enfermedad coronaria (EC) es mucho menor en mujeres jóvenes que en hombres de la misma edad, esta tendencia se mantiene tan solo hasta los 65 años de edad donde el riesgo de EC es similar para ambos géneros.<sup>4</sup>

Mucho se ha hablado acerca de esta diferencia, principalmente porque se consideraba que la EC era una enfermedad de los hombres y no de las mujeres, sin embargo, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres.<sup>5</sup> Publicaciones recientes han mostrado que las mujeres que se presentan con un Infarto Agudo al Miocardio (IAM) tienen un mayor riesgo de no ser diagnosticadas adecuadamente ya que el 64% de las mujeres que fallecen de EC no presentaron síntomas previos e inclusive tienen un alto riesgo de fallecer en el primer episodio.<sup>6,7</sup>

Debido a los hallazgos antes mencionados, es que el paradigma ha variado ligeramente y el foco de atención se ha colocado en la mujer. Hay características que la hacen menos propensa a la EC antes de los 60 años por la supuesta "protección cardiovascular", sin embargo ésta desaparece a partir de los 60-65 años. Inclusive la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) publicó unas guías de manejo específicas para el protección de la enfermedad cardiovascular en las mujeres.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Ginecología y Obstetricia. Máster en Fisiología Humana. Experto latinoamericano en Climaterio y Menopausia (FLASCYM). Universidad de Costa Rica.

<sup>2</sup> Universidad de Costa Rica, Facultad de Medicina

Aunque es un tema todavía controversial algunos estudios han demostrado una asociación entre EC, aterosclerosis y la menopausia.<sup>8</sup> Y aunque los mecanismos por el cual los estrógenos ejercen su efecto cardioprotector no han sido completamente explicados, se incluye a la acción directa e indirecta sobre células vasculares y cardíacas<sup>9</sup>. También se ha demostrado en modelos animales que el inicio temprano de terapia estrogénica disminuye la aterosclerosis y la respuesta al daño vascular.<sup>8,10</sup> Es por eso que se ha propuesto a la terapia reemplazo hormonal (TRH) como una medida farmacológica válida para reducir el riesgo de EC en mujeres postmenopáusicas.

El descenso en los niveles de estrógenos en la mujer postmenopáusica ha suscitado el interés del cuerpo médico desde hace muchos años. Desde el desarrollo del estrógeno sintético alrededor de los años 20 y la primera utilización del mismo en el tratamiento de los síntomas vasomotores (cerca de 1930) hasta la publicación del estudio de la Women's Health Initiative (WHI) entre el 2002 y el 2008, pasando por la publicación del libro *Feminine Forever* del Doctor Robert A. Wilson en 1966, donde se advertía que la menopausia era prevenible y se aconsejaba el uso de estrógenos, mucho se ha descubierto y hablado acerca de la TRH y actualmente existen posiciones encontradas y antagónicas en relación con su uso e indicaciones<sup>11,12</sup>

La controversia alrededor de la TRH no es nueva, con dos caídas importantes en su prescripción a lo largo de la historia. La primera se dio en los años 70, cuando dos estudios bien publicitados demostraron que el tratamiento con estrógenos aumentaba significativa el riesgo de cáncer de endometrio.<sup>12</sup> La segunda caída en la prescripción de TRH se dio después del 2002 con la publicación del primer estudio del WHI debido a sus inesperados resultados donde se asociaba al estrógeno sintético en combinación con una progestina con un riesgo aumentado de cáncer de mama y Enfermedad Vasculare Cerebral (EVC) entre otros. Debido a la masiva repercusión mediática que tuvo la publicación de este último estudio se dio una caída de cerca del 50% en la prescripción de Premarin (estrógenos equinos conjugados).<sup>12</sup>

Previo al estudio WHI, tal vez el estudio más publicitado sobre la TRH, el campo médico se encontraba con algunos conceptos importantes relacionados a la menopausia. Diferentes estudios observacionales evidenciaban una disminución de la mortalidad de la EC con el uso de la TRH<sup>13,14</sup>. Estudios de evidencia epidemiológica, el estudio de las enfermeras, estudios de casos y controles demostraban reducciones significativas de la mortalidad y la incidencia de EC entre mujeres tomando TRH y aquellas que no lo hicieron, con disminuciones de 20% o 30%, alcanzando inclusive 40% en algunos otros estudios.<sup>13-15</sup>

Pero el primer estudio grande aleatorizado y controlado de TRH y EC, el "Estrogen-progestin Replacement Study" (HERS), en mujeres en promedio 18 años post-menopausia, no demostraba reducción del riesgo cardiovascular. Otro estudio, el "Estrogen Replacement and Atherosclerosis" (ERA) tampoco demostró reducción en la progresión de la aterosclerosis. Es decir, a pesar de múltiples estudios

observacionales y retrospectivos lo afirmaban, parecía que la TRH no siempre mostraba esta "protección cardiovascular".<sup>15,16</sup>

Pero fue el estudio "Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial" (EPAT) el que podría decirse que cambió esta última tendencia al descubrir una reducción subclínica en la progresión de aterosclerosis. Debido a que en el EPAT el grupo de mujeres estudiadas era más joven (un grupo de estudio más similar a los estudios observacionales previos) en relación con el HERS y el ERA se propuso entonces que los resultados estaban asociados al momento de inicio de la TRH.<sup>16</sup>

Posteriormente se realizó el WHI, un estudio grande y masivo, y aunque compuesto de 4 diferentes estudios (Estudio de dieta baja en grasas, suplementos vitamínicos de calcio, terapia de estrógeno y progestina y terapia con estrógeno solamente) generalmente se habla nada más del estudio de intervención de TRH (estrógeno con progestina).

En relación con la EC, definida en el estudio como IAM requiriendo hospitalización durante la noche, IAM silente demostrado por electrocardiografía (EKG) o muerte debido a EC, el WHI demostró un hazards ratio (HR) de 1.28 (IC 95%, 0.64-2.56) para EC subsecuente para el grupo experimental en el subgrupo analizado de pacientes con EC establecida, y un HR idéntico de 1.28 (IC 95%, 1.00-1.65) para pacientes sin historia previa de EC.<sup>17,18</sup> Estos resultados, que en principio resultaban inesperados, variaban mucho entre publicaciones<sup>18</sup>, además de que se les consideró hallazgos de significancia limítrofe.<sup>19</sup>

El WHI recibió muchas críticas debido a que tuvo una alta tasa de abandono (42% en el grupo experimental y 38% en el grupo control)<sup>10,17</sup>, además de que se incluyeron mujeres de hasta 79 años (con una media de edad de 63 años y 12 años postmenopausias)<sup>17</sup>, mujeres que no correlacionaba con los grupos de los estudios observacionales que inspiraron en primera instancia la realización del WHI.<sup>10,19</sup>

Con todo lo anterior se postuló entonces "la hipótesis del tiempo" ("the timing hypothesis" en inglés), el cual sugiere que mujeres más jóvenes, al inicio de la menopausia que reciben TRH podrían verse protegidas de la EC, mientras que mujeres de más edad tratadas por primera vez no tendrían este beneficio e inclusive podrían tener un aumento en el riesgo cardiovascular.<sup>19-23</sup>

Esto se determinó con base en los estudios observacionales y análisis minuciosos de subgrupos del mismo WHI, anudados a estudios moleculares que demostraban la capacidad del estrógeno para prevenir la formación de la lesión aterosclerótica pero no para prevenir la trombosis coronaria y la oclusión en presencia de lesiones ya establecidas.<sup>24</sup> Es decir, el beneficio de la terapia se perdía si se iniciaba hasta muchos años después de la menopausia.<sup>23</sup>

También se propuso un concepto íntimamente relacionado que se denominó "Ventana de oportunidad" ("Window of Opportunity" en inglés) definido como las mujeres menores de 60 años o en las que no ha pasado más de 10 años posterior

a la menopausia en las que sí se observen beneficios en la reducción del riesgo de EC. Lo anterior, gracias al mismo WHI en su estudio del calcio coronario, y a un metanálisis grande de 23 estudios aleatorizados y controlados en los que se observó una reducción del 32% en EC para las mujeres que entraban dentro de la característica poblacional de <60 años y <10 años posterior a la menopausia.<sup>16,20,21,23</sup>

El mismo WHI, que combinaba datos de los grupos de TRH estratificados por edad de inicio de la menopausia, evidenció que las mujeres con menos de 10 años de inicio de la menopausia tenían un HR para EC de 0.76 (0.5-1.16) y un HR de 0.70 (0.51-0.96) en mortalidad total.<sup>25</sup>

Además un estudio de seguimiento a 10 años plazo en el brazo de terapia solamente con estrógenos (mujeres histerectomizadas) del WHI, demostró, en el grupo de mujeres de 50 a 59 años, un HR para IAM de 0.54 (0.34-0.86) y EC de 0-59 (0.38-0.90) con un HR para mortalidad total (principalmente cardiovascular) de 0.73 (0.59-1.00).<sup>26</sup>

Otro estudio de importancia en el tema es el estudio KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) iniciado en el 2005 y con publicación de resultados provisionales en el 2012. Este estudio no estaba designado para confirmar o desmentir "the timing hypothesis" sino para medir el cambio en el grosor de la íntima y media de la arteria carótida (CIMT, por sus siglas en inglés) medido por Ultrasonido.<sup>27</sup> El estudio se realizó en mujeres con útero y menopausia reciente (<3 años) las cuales recibieron progesterona micronizada y se asignaron de manera aleatoria a tres grupos: placebo, estrógenos equinos conjugados 0.45 mg o estradiol transdérmico 0-05 mg continuos por 4 años. El CIMT fue similar para todos los grupos pero en todos fue menor que el mostrado en otros estudios donde el estradiol demostraba atenuar la progresión del CIMT. Otro hallazgo fue la tendencia en los grupos con estrógeno de una menor progresión en el calcio coronario, pero esta tendencia se calificó como no significativa.<sup>19,26</sup>

Un estudio que merece un comentario especial es el Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS, por sus siglas en inglés). Este estudio incluyó mujeres entre 45-58 años, recién menopausicas, las cuales se asignaron a tres grupos: uno en el que recibían estradiol y acetato de noretindrona, otro el que solamente recibían estradiol (histerectomizadas) y otro en el que no recibían tratamiento. La intervención se dió por 10 años y un seguimiento de 16. Se demostró una reducción en la tasa de mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva o IAM en el grupo asignado a tratamiento y los datos además sugerían que entre más joven fuera la mujer, más beneficios mostraban.<sup>28</sup> Este estudio ha dado gran peso científico y estadístico para validar del concepto del "período de ventana" y establecer un concepto protector para el inicio temprano de la TRH.

Cabe mencionar el estudio ELITE (Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol), iniciado en el 2004 reclutó a 643 mujeres y las aleatorizó en dos grupos basados en los años postmenopausia (menos de 6 años y más de 10 años posteriores a la menopausia) para recibir 17-beta estradiol o placebo y comprobar el efecto del estrógeno en

la progresión de la aterosclerosis. De momento solo se tienen resultados parciales pero en el grupo de mujeres que iniciaron temprano la TRH en la postmenopausia, después de 6 años de tratamiento, se evidenció una reducción del 50% en la progresión de aterosclerosis (medida como el grosor de CIMT) comparado con placebo, mientras que el grupo que inició tarde la TRH no hubo diferencia entre TRH y placebo.<sup>29,30</sup>

Lo que en definitiva sí podemos inferir de los diferentes estudios realizados en las últimas dos décadas, pero principalmente del WHI, es que las mujeres de edad avanzada, lejos de la menopausia, con enfermedad aterosclerótica establecida no se benefician de la TRH e inclusive presentan un riesgo aumentado de inestabilidad de la placa coronaria, ruptura de la misma y trombosis.<sup>19</sup> Lo que vino a confirmar "the timing hypothesis" y la ventana de oportunidad, es que el inicio temprano de la TRH más bien llega a disminuir este mismo riesgo.

En forma complementaria a los estudios clínicos, hay evidencia reciente que nos muestra un efecto antioxidante protector a nivel vascular con la utilización de la TRH. Se ha mostrado una disminución significativa en la oxidación de ácidos grasos y ADN, lo cual es un factor primordial en la formación de las células espumosas y la fisiopatología de la lesión aterosclerótica.<sup>31</sup>

En resumen y como mensaje final, hay que anotar que la evidencia científica nos permite escoger adecuadamente a las pacientes que mostrarán mayor beneficio con la utilización de la TRH. El concepto del período de ventana recomienda el inicio temprano de la terapia de reemplazo con el fin de ofrecer un perfil cardiovascular favorable a la mujer que lo recibe, y es este concepto lo que justifica inclusive la utilización de la TRH en mujeres asintomáticas, respetando siempre la relación riesgo/beneficio a favor de la paciente. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres, y si iniciamos la terapia de manera temprano podemos disminuir importantemente el riesgo que enfrentan nuestras pacientes.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO: The top 10 causes of death. 2012. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index3.html>. Revisado el 25 Noviembre 2014.
2. Ortíz A. La Salud Pública en Costa Rica: Estado actual, retos y perspectivas. Enfermedades crónicas no transmisibles en Costa Rica. Universidad de Costa Rica, Escuela de Salud Pública. 2010.
3. INEC-Ministerio de Salud, Departamento de Vigilancia de la salud, Unidad seguimiento de indicadores de salud. 2008. Disponible en [http://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre\\_ministerio/memorias/memoria2009/vlsitacion.pdf](http://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria2009/vlsitacion.pdf). Revisado el 25 Noviembre 2014.
4. Edmunds E, Lip G.Y.H. Cardiovascular risk in women: The Cardiologist's perspective. Q J Med. 2000;93:135-145.
5. Bedinghaus J, Leshan L, Diehr S. Coronary Artery Disease Prevention: What's Different for Women?. Am Fam Physician 2001;63:1393-400,1405-6.

6. Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, Wirkus M, Weaver WD. Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol.* 1996;78:9–14
7. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:e28–e292.
8. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pifia IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D; Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:1243–1262.
9. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci L, Crea F. Sex-Related Differences in Myocardial Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 55(11): 1057-65.
10. Tan O, Harman M, Naftolin F. What Can We Learn from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases.* 2009;67(2):226-9
11. Bret, KM, Chong Y. Hormone Replacement Therapy: Knowledge and Use in the United States. Hyattsville, Maryland: National Health Statistics. 2001.
12. Siegel E. *The Estrogen Elixir: A History of Hormone Replacement Therapy in America.* Baltimore, Maryland, Johns Hopkins University Press. 2007. 351 pp.
13. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med.* 1991;151: 75–78.
14. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000;133:933–941.
15. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med.* 1991;20:47–63.
16. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck L. The Window of Opportunity for Coronary Heart Disease prevention with Hormone Therapy: Past, Present and Future in perspective. *Climateric.* 2012;15(3):217-228.
17. 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;288:321–333.
18. Stevenson, JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: The swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis.* 2009;207:336-340.
19. Lobo R. Where Are We 10 Years After the Women's Health Initiative?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1771-1780.
20. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006; 21:363–366.
21. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML. for the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med.* 2007; 356:2591–2602.
22. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE (Phostumous). Bayesian Meta-analysis of Hormone Therapy and Mortality in Younger Postmenopausal Women. *Am J Med.* 2009;122(11):1016-1022.
23. Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:68-75.
24. Diano S, Horvath TL, Mor G, et al. Aromatase and estrogen receptor immunoreactivity in the coronary arteries of monkeys and humans. *Menopause.* 1999;6:21-8.
25. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297:1465–1477.
26. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, Margolis KL, Stefanick ML, Brzyski R, Curb JD, Howard BV, Lewis CE, Wactawski-Wende J.;WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1305–1314.
27. Manson J, Harman M, Asthana S, et al. KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) trial preliminary results. 23rd Annual Meeting of The North American Menopause Society October 3-October 6, 2012, Orlando, FL. *Menopause.* 2012;
28. Schierbeck IL, Renmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ.* 2012. 345:e6409.
29. Hodis H, Mack W, Shoupe D, Azen S, Stanczyk F, Hawang-Levine J, Budoff M, Henderson V. Methods and Baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopause hormone timing hypothesis. *Menopause.* 2015;22(4): 1-11
30. Hormone Therapy and Heart Disease. Committee Opinion Number 565. American College of Obstetrician and Gynecologist. *Obstet Gynecol* 2013;121:1407-10.
31. Escalante C, Quesada S. HRT decreases DNA and lipid oxidation in postmenopausal women. *Climateric.* 2013;16(1):104-10.