

Tratamiento hormonal sustitutivo en la prevención de la cardiopatía isquémica en la mujer. Argumentos en contra

Ángeles Alonso, Javier Ortigosa, Isabel Antorrena, Almudena Castro, Jorge Toquero, Ramón Arroyo y Pedro Conthe^a

Servicio de Cardiología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. ^aServicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

El tratamiento hormonal sustitutivo es una de las cuestiones más difíciles a las que se enfrentan las mujeres y sus médicos. Los estudios epidemiológicos demuestran de manera consistente que las mujeres que toman tratamiento hormonal sustitutivo tienen un riesgo de padecer enfermedad coronaria sustancialmente inferior. Los datos observacionales se sustentan en hallazgos que demuestran que el tratamiento hormonal sustitutivo mejora varios factores de riesgo coronario, en especial los cambios en el perfil lipídico. Sin embargo, no se ha demostrado de forma absoluta que las hormonas ayuden a la prevención de la enfermedad cardiovascular. En mujeres sin enfermedad coronaria, el beneficio del tratamiento hormonal sustitutivo no está claro. Lo que sí han demostrado estudios clínicos recientes es que no se debe recomendar este tratamiento a mujeres con enfermedad coronaria establecida con el objetivo de obtener un beneficio cardiovascular.

Palabras clave: *Enfermedad coronaria. Mujer. Tratamiento hormonal sustitutivo.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 499-506)

Hormone Replacement Therapy in Ischemic Heart Disease Prevention in Women. Arguments Against

Hormone replacement therapy is one of the most difficult issues women and their doctors face. Epidemiological studies have consistently found that women using hormone replacement therapy are at a substantially lower risk of developing coronary heart disease. Observational data are supported by findings demonstrating that hormone replacement therapy improves several risk factors of coronary heart disease, specially the favourable changes in lipid profile. However, no study has clearly established hormones help prevent heart disease. In women without heart disease, the benefits of hormone replacement therapy are unclear. However, recent clinical trials have shown that the use of hormone replacement therapy does not provide cardiovascular benefits in women with established heart disease.

Key words: *Coronary disease. Women. Hormone replacement therapy.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 499-506)

INTRODUCCIÓN

La menopausia, definida como la ausencia permanente de la menstruación resultante de la desaparición de la función folicular ovárica, se puede analizar desde dos puntos de vista: *a*) como un estado fisiológico, evolutivo, del sistema reproductor de la mujer, y *b*) como una enfermedad endocrina, si consideramos que se trata de una insuficiencia ovárica durante un largo período de tiempo.

La menopausia tiene unos efectos beneficiosos, que se manifiestan en la desaparición de las molestias premenopáusicas (trastornos menstruales: metrorragias, anemia, etc.), y de los síntomas derivados de diferen-

tes patologías ginecológicas de la mujer fértil (endometriosis, fibromas uterinos, etcétera).

No obstante, la menopausia también tiene efectos deletéreos, frecuentes y característicos, que pueden ser precoces (síntomas vasomotores, alteraciones del carácter y del sueño o sequedad vaginal) o tardíos, que afectan a determinados sistemas (óseo, cardiovascular, sistema nervioso central o aparato digestivo).

TRATAMIENTO DE LA MENOPAUSIA

Si consideramos la menopausia como un estado fisiológico, el tratamiento que nos plantearemos deberá realizarse con dosis mínimas, a corto plazo, y el beneficio debe ser muy manifiesto (ya que no estamos tratando una enfermedad). Por otro lado, si la consideramos una enfermedad endocrina nos plantearemos un tratamiento más prolongado, con dosis que hayan demostrado su eficacia, y aceptaremos más los efectos

Correspondencia: Dra. A. Alonso García.
Plaza de Castilla, 3, 15 D. 28046 Madrid.

ABREVIATURAS

THS: tratamiento hormonal sustitutivo.
 SERM: moduladores específicos de los receptores estrogénicos.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 RR: riesgo relativo.
 WHI: Women's Health Initiative.
 DSMB: Comité de Seguridad. Data Safety Monitoring Board.
 HERS: Heart Estrogen/progestin Replacement Study.

secundarios de la medicación (valorando estrechamente la relación riesgo/ beneficio).

El tratamiento de la menopausia se puede realizar con el tratamiento hormonal sustitutivo (THS), con las moléculas denominadas moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), o con fitoestrógenos.

El tratamiento hormonal sustitutivo

Durante la década de los años setenta, la administración del THS se realizaba con estrógenos solos, sin asociar progesterona. Debido a las publicaciones^{1,2} que, de forma definitiva, establecieron la relación causal entre carcinoma endometrial y el tratamiento con estrógenos aislados, en los últimos años se ha incrementado la prescripción de estrógenos más progesterona, conjuntamente, por vía oral, bien de forma continua a lo largo de todo el ciclo menstrual (con dosis bajas de progesterona, de 2,5 mg), o bien de forma secuencial, administrando progesterona sólo 10 días por ciclo (a dosis generalmente más altas, de 5-10 mg). La vía transdérmica, en forma de parches que liberan una cantidad fija de estrógenos durante 24 h, representa una alternativa a la terapia oral. LA vía transdérmica tiene algunas ventajas, como emular la secreción normal de estrógenos y evitar el extenso metabolismo hepático de los preparados por vía oral, por lo que no producen los efectos secundarios hepatobiliares que causan los tratamientos orales, y la administración es cómoda (un parche cada 3-4 días); sin embargo, necesitan la aplicación cíclica con progestágenos orales, con lo que pierden parte de su comodidad, y no modifican el perfil lipídico, por lo que se pierde uno de los beneficios de la administración por vía oral.

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (*selective estrogen receptor modulator: SERM*) son moléculas que se unen selectivamente a los receptores estrogénicos, y tienen dos formas de actuar en los diferentes tejidos: *a*) como agonistas, activando el efecto estrogénico, por ejemplo en los huesos, y *b*) como antagonistas, inhibiendo el efecto de los estrógenos, por ejemplo, en el sistema venoso y en la mama.

Fitoestrógenos

Son estrógenos no esteroideos derivados de compuestos naturales. La semilla de la soja contiene isoflavonas, genisteína y daidzeína, que tienen actividad estrogénica, ya que ambas se unen a los receptores de los estrógenos, aunque con una baja afinidad. La incidencia de síntomas climatéricos y cáncer de mama es inferior en las mujeres japonesas, población que ingiere altas cantidades de soja, lo que ha inducido a sugerir la hipótesis de que los fitoestrógenos pueden actuar como moduladores estrogénicos selectivos naturales. Estudios en animales concluyen que los fitoestrógenos tienen un impacto beneficioso en el perfil lipídico y disminuyen la aterosclerosis³. No obstante, a pesar de que estas moléculas se identificaron en el plasma y la orina humanas hace más de 20 años, no existen ensayos clínicos con conclusiones definitivas porque la cantidad de fitoestrógenos en la soja y en otros alimentos es muy variable, se desconoce su biodisponibilidad y no hay una formulación estándar. Sin embargo, existe un enorme entusiasmo, fundamentalmente en los EE.UU., que ha inducido a promover suplementos con estrógenos derivados de las plantas en la alimentación de las mujeres posmenopáusicas, pero en este caso, como en otros «tratamientos naturales», la aceptación por la población general se ha adelantado a la evidencia científica⁴.

Antes de considerar el efecto beneficioso o perjudicial del THS en la cardiopatía isquémica y, por tanto, su indicación en la prevención primaria o secundaria, tendríamos que analizar de manera somera sus efectos en otros órganos y sistemas⁵.

El THS es muy eficaz en el tratamiento de los síntomas de la menopausia y actúa de forma inmediata mejorando los síntomas vasomotores (sofocos), la distribución andrógina de la grasa corporal, la sequedad vaginal, los trastornos de la piel, etc. El THS, a las pautas habitualmente utilizadas, previene la osteoporosis. El objetivo primario de los estudios clínicos de los efectos del THS en el hueso ha sido la valoración del capital óseo; sin embargo, se puede considerar que la prevención de la osteoporosis no necesariamente implica la desaparición del riesgo de fractura ósea, por lo que se puede cuestionar que el THS prevenga la aparición de fracturas, sobre todo de huesos largos. En cuanto a la patología neuronal degenerativa, los estrógenos parecen ser un tratamiento esperanzador si éste se enfoca desde un punto de vista preventivo, ya que se está estudiando si pueden aminorar las formas iniciales de la enfermedad de Alzheimer.

El tratamiento con estrógenos aislados incrementa el riesgo de carcinoma endometrial, por lo que hay que asociar progestágenos, y el THS no combinado ha quedado prácticamente relegado a las mujeres histerectomizadas; siempre que se prescribe THS combinado es importante vigilar si existe patología uterina pre-

via (hiperplasia endometrial). Con respecto al cáncer de mama, en un estudio caso-control reciente⁶ se analiza el incremento de riesgo de padecer cáncer de mama en 3.534 mujeres de 55-72 años, consumidoras actuales o antiguas de THS con respecto a las que nunca han tomado THS. El tiempo de seguimiento fue de 3,3 años. La mayoría tomaron THS combinado y de forma secuencial. Se objetivó (fig. 1) que el riesgo de cáncer de mama se incrementa un 10% por cada 5 años de tratamiento, lo que implica que el THS se asocia a un cociente de riesgo del 1,10 por cada 5 años de hormonoterapia. Este incremento es sustancialmente superior en la pauta de asociación a progesterona (1,24) que en el THS con estrógenos aislados (1,06), hallazgo que está en consonancia con estudios sobre la actividad mitótica de la mama durante el ciclo menstrual, que demuestran que el pico máximo de la misma acontece en la fase del ciclo en la que las concentraciones séricas de progesterona son máximas. Este aumento del riesgo de cáncer de mama ocurrió de forma similar en las consumidoras actuales y en aquellas mujeres que habían suspendido el tratamiento los 2 años previos. Por tanto, en cuanto al riesgo de cáncer de mama en las mujeres con THS, el mensaje que se debe transmitir es que hay que analizar, de forma individual, el perfil de riesgo en cada mujer, sabiendo que tienen un riesgo mayor las mujeres que están tomando THS a largo plazo (más de 5 años), las de más edad (a partir de 60-65 años) y las que tienen otros factores de riesgo asociados, fundamentalmente una historia familiar de carcinoma de mama.

¿Está indicada la terapia hormonal sustitutiva en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica?

A finales de la década de los setenta y a lo largo de la década de los ochenta prácticamente la totalidad de los estudios epidemiológicos demostraban un importante beneficio del THS en la prevención de los eventos cardiovasculares y en la mortalidad total⁷. En la figura 2 se resumen los riesgos relativos e intervalos de confianza según el diseño de los estudios.

Entre ellos, quizás el que tuvo más divulgación científica y en los medios de difusión fue el Nurse Health Study⁸, estudio epidemiológico prospectivo, con grupo control interno, diseñado en 1976 con el de objeto valorar el régimen de vida de enfermeras de 30-55 años. Mediante un cuestionario se realizó el seguimiento de 32.317 enfermeras sin cardiopatía isquémica y se analizó la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y de muerte por cardiopatía isquémica. Las mujeres que habían tomado estrógenos en algún momento a lo largo del seguimiento tuvieron un riesgo relativo (RR) de 0,5.

No obstante, hay que destacar que los estudios epidemiológicos presentan limitaciones que son bien co-

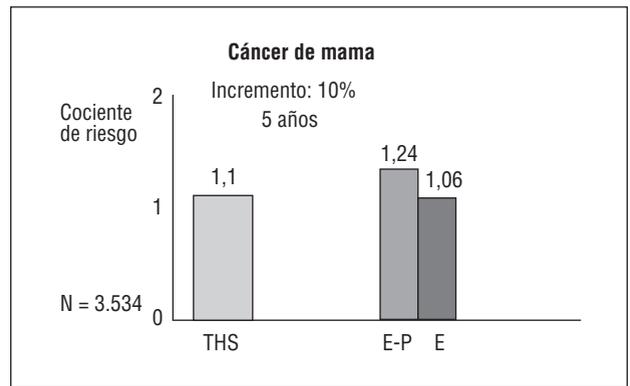


Fig. 1. Tratamiento hormonal sustitutivo (THS): riesgo de cáncer de mama. E-P: estrógenos más progesterona; E: estrógenos aislados.

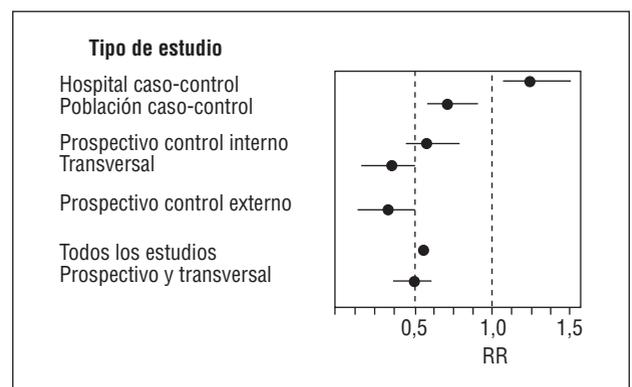


Fig. 2. Estudios epidemiológicos de tratamiento hormonal sustitutivo en prevención primaria. Riesgo relativo (RR) según el tipo de estudio.

nocidas. Tienen un sesgo en la selección-participación de los pacientes, sobre todo los estudios caso-control. Algunos estudios prospectivos no tienen un grupo control interno y comparan el grupo activo con las estadísticas de la población global, y ambos grupos pueden no ser comparables (p. ej., la población asignada al tratamiento activo pueden ser más sana). Puede existir un error en la clasificación de los grupos en estudio, ya que los datos de la utilización del THS se analizan sólo en situación basal y no a lo largo de todo el período de seguimiento, por lo que estos datos sólo son fiables en el momento del análisis. En conjunto, los estudios epidemiológicos que analizan el riesgo relativo no tienen en cuenta la importante y estadísticamente significativa heterogeneidad ($p < 0,001$) que hay entre los mismos. Los resultados de estos ensayos plantean importantísimas cuestiones e interrogantes que quedan sin resolver: preparación específica del THS (la mayoría de los estudios epidemiológicos se llevan a cabo con estrógenos aislados), las dosis, vía de administración, duración del tratamiento, beneficio en las consumidoras actuales con respecto a las antiguas, etc.

Por último, la posible asociación del THS con la disminución del riesgo de enfermedad coronaria, in-

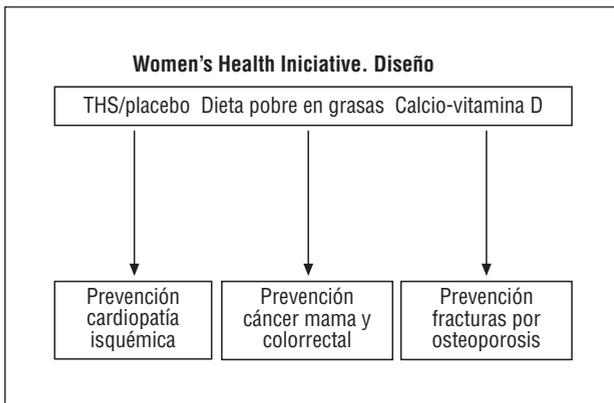


Fig. 3. Diseño de Women's Health Iniciative (1). THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

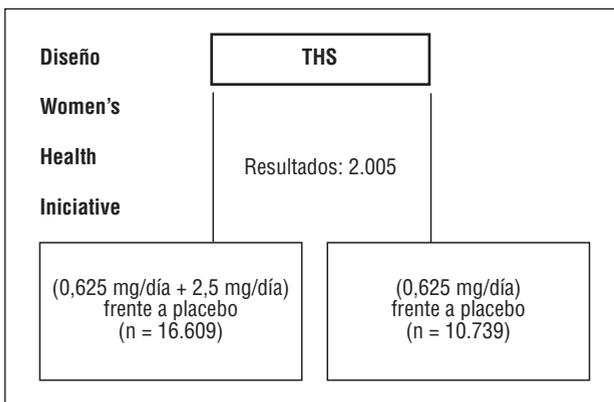


Fig. 4. Diseño de Women's Health Iniciative (2). THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

cluso aunque exista, no lleva implícita el principio de causalidad (causa/efecto): en muchas circunstancias, dado que el médico y las mujeres son los que han decidido el THS, el estado de salud de la mujer (régimen de vida, número de consultas médicas) y, por tanto, su perfil global de riesgo cardiovascular puede desempeñar un papel importante en el análisis de los resultados, por lo que la utilización de estrógenos puede ser un marcador de bajo riesgo cardiovascular, más que una causa de disminución del mismo. No obstante, incluso conociendo sus limitaciones, a los estudios epidemiológicos no se les debe restar el valor que tienen dentro de su contexto, que es objetivar, analizar y sensibilizar a la población acerca de un problema concreto, y, fundamentalmente, generar hipótesis de trabajo que con posterioridad deben ser validadas en ensayos clínicos controlados.

A pesar de la situación tan confusa, basada en los resultados de los estudios epidemiológicos, debido a la importante repercusión social de la enfermedad de la mujer en los últimos años, al inicio de la década de los noventa se llegó a cuestionar si era ético diseñar un estudio que analizara el riesgo cardiovascular de la THS y lo comparara con placebo.

El Women's Health Initiative (WHI)⁹ es un proyecto muy ambicioso patrocinado por varios institutos de salud de los EE.UU. que incluye a 161.000 mujeres de 50-79 años y que está estudiando las estrategias para prevenir la cardiopatía isquémica, el cáncer de mama y colorrectal y la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas.

Consiste en tres estudios diferentes: un ensayo aleatorio controlado, un estudio observacional que intenta identificar marcadores predictivos de estas enfermedades, y un estudio de las medidas de salud pública que se deben desarrollar para mejorar la incidencia de estas tres patologías. El primero de ellos, es decir, el ensayo controlado aleatorio, tiene tres objetivos (fig. 3):

1. Comparar el THS frente a placebo en la prevención de cardiopatía isquémica.
2. Analizar la eficacia de una dieta pobre en grasas para prevenir el cáncer de mama y colorrectal.
3. Estudiar si los suplementos de calcio y vitamina D previenen las fracturas por osteoporosis.

El grupo del THS (fig. 4), que es el que nos ocupa, incluye a 16.609 mujeres con útero aleatorizadas a THS de forma combinada (0,625 mg/día de estrógeno equino conjugado más 2,5 mg de acetato de medroxi-progesterona) frente a placebo, y a 10.739 mujeres histerectomizadas, aleatorizadas a recibir estrógeno equino conjugado (0,625 mg/día) frente a placebo.

Los resultados de este estudio no se conocerán hasta el año 2005.

El 4 de abril de 2000 (the heart.org), el Comité de Seguridad (DSMB: Data Safety Monitoring Board) del WHI, después de su última reunión, realizó una comunicación ampliamente divulgada en los medios de difusión. A los 2 años de seguimiento, las mujeres del grupo de tratamiento activo con respecto al grupo placebo presentan una tendencia a padecer un mayor número de eventos cardiovasculares que incluyen IAM, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia de pulmón; este incremento no alcanza significación estadística. Sin embargo, hoy día el número de mujeres que presentan alguno de estos eventos es bajo (< 1%). Estos datos son preliminares, por lo que el estudio debe continuar, ya que pueden ser resultado del azar y esta tendencia puede disminuir e incluso desaparecer a lo largo del tiempo. Esta tendencia se ha objetivado en ambos grupos de tratamiento (con estrógenos aislados y con terapia combinada). Las mujeres que participan deben ser informadas y, en este sentido, se debe cambiar el consentimiento informado. El DSMB insistió en que, hasta el momento, no existe evidencia real del beneficio cardiovascular derivado de la utilización de THS en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica, por lo que es importante que el estudio continúe, teniendo en cuenta que a la hora de prescribir el THS existen muchas consideraciones que deben analizar el médico y la interesada, y la preven-

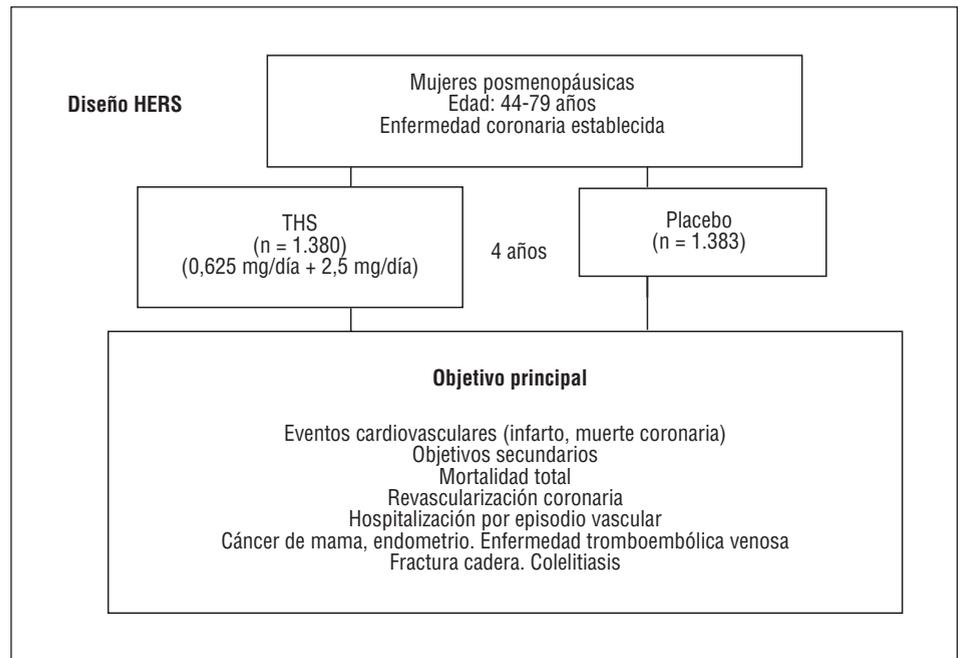


Fig. 5. Diseño del estudio HERS. HERS: Heart Estrogen/progestin Replacement Study; THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

ción de la patología cardiovascular, hoy por hoy, no debe ser una de ellas.

Por todo ello, la respuesta a la indicación de la administración de THS como prevención primaria de cardiopatía isquémica en mujeres menopáusicas sería que no tendremos una contestación hasta que finalice el estudio WHI y se analicen sus resultados. Mientras tanto, no hay argumento alguno para administrar la THS con la única finalidad de prevenir los episodios cardiovasculares en las mujeres sin diagnóstico de cardiopatía isquémica.

¿Está indicada la terapia hormonal sustitutiva en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica?

El estudio HERS¹⁰ (Heart Estrogen/progestin Replacement Study) fue el primer ensayo clínico extenso en el que se estudió de una forma aleatoria, doble ciego, la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica con el THS en las mujeres posmenopáusicas.

Los estudios observacionales previos habían demostrado una disminución de la incidencia de cardiopatía isquémica en las mujeres posmenopáusicas que tomaban estrógenos con respecto a las que no los tomaban, asociación que había demostrado ser especialmente beneficiosa en la prevención secundaria¹¹: las mujeres con cardiopatía isquémica conocida que seguían THS tenían una recurrencia de eventos menor, estimada entre un 35 y un 80%. Si esta asociación fuera causal los estrógenos podían constituir una terapéutica importante para prevenir la cardiopatía isquémica en las mujeres posmenopáusicas.

En la figura 5 se expone el diseño del estudio clínico HERS, del que formaron parte 2.763 mujeres postmenopáusicas menores de 80 años. No se incluyeron mujeres histerectomizadas, y las pacientes tenían enfermedad coronaria establecida, definida por evidencia de uno o más de los siguientes datos: IAM, *bypass* aortocoronario, revascularización percutánea y evidencia angiográfica de una obstrucción de al menos un 50% en una o más de las arterias coronarias epicárdicas. Se aleatorizaron a recibir THS de forma combinada frente a placebo. El objetivo primario fue la tasa de episodios coronarios: IAM no fatal o fallecimiento por cardiopatía isquémica.

El análisis de los resultados (fig. 6) objetivó que la incidencia de eventos primarios fue 33,1 por 1.000/año (172 mujeres) en el grupo con THS, y 33,6 por 1.000/año (176 mujeres) en el grupo placebo, es decir, el efecto fue nulo. Al desglosar los eventos primarios en sus dos componentes, muerte por cardiopatía isquémica e IAM no fatal, tampoco hubo diferencias significativas en la incidencia de ninguno de ellos entre ambos grupos, activo y control. La mortalidad total en el grupo con THS, objetivo secundario del estudio, no fue significativamente diferente de la del grupo con placebo.

Con respecto al perfil lipídico, las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) descendieron el primer año (un 14% en el THS y un 3% en el placebo); los valores medios de HDL se incrementaron (THS 8%, placebo 2%); los valores medios de triglicéridos se incrementaron un 19% en el grupo con THS y un 2% en el placebo, todos ellos de forma significativa. No obstante, este cambio en el perfil lipídico no se

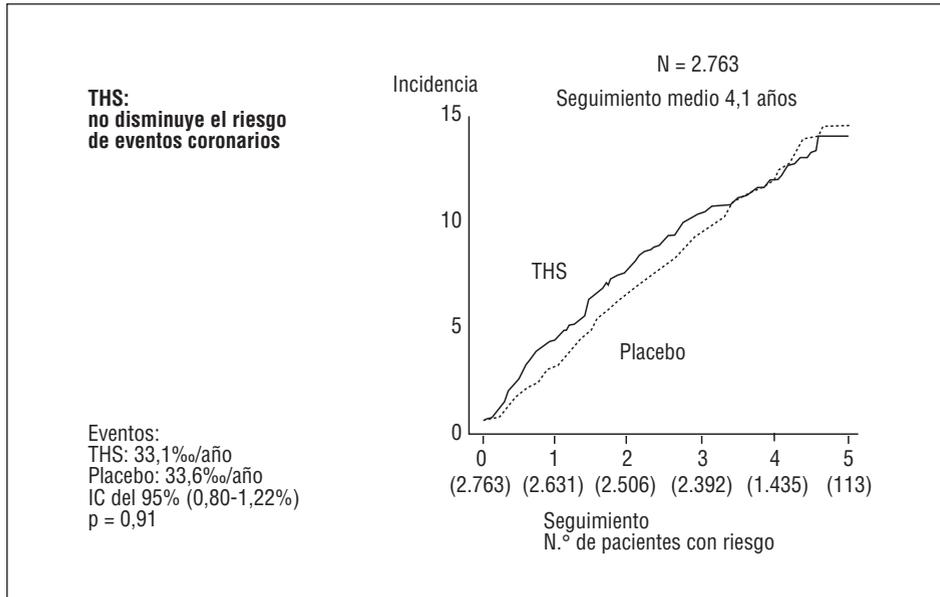


Fig. 6. Resultados del estudio HERS. HERS: Heart Estrogen/progestin Replacement Study; THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

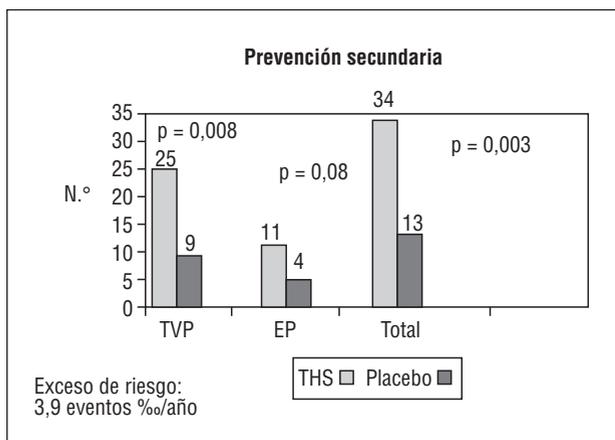


Fig. 7. Riesgo de enfermedad tromboembólica en el estudio HERS. HERS: Heart Estrogen/progestin Replacement Study; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia de pulmón; THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

asoció a un descenso en los eventos primarios, datos que están en consonancia con los estudios previos, en los que el impacto clínico de la mejoría del perfil lipídico se objetivó a partir de los 2 años, quizá porque los estrógenos aumentan la proteína C reactiva y pueden producir un fenómeno inflamatorio inicial.

Las conclusiones del ensayo HERS fueron: *a)* el THS no reduce el riesgo de episodios cardiovasculares en la población estudiada; *b)* no se ha valorado la eficacia del THS aislado en las mujeres histerectomizadas; *c)* el THS incrementa el riesgo de enfermedad tromboembólica y de coleditiasis, y *d)* en la población estudiada, el efecto fue nulo, pero se objetivó un aumento del número de episodios en el primer año y un efecto protector aparente a los 4 años.

La discrepancia entre los hallazgos del estudio HERS con respecto a los resultados de los estudios observacionales y fisiopatológicos previos puede explicarse por diferentes mecanismos. Las mujeres con THS pueden tener un perfil de riesgo cardiovascular más favorable por estar más sensibilizadas a llevar un régimen de vida más sano. Por otra parte, la mayoría de los estudios observacionales seleccionaron a mujeres más jóvenes y sanas que no tomaron THS de forma combinada sino estrógenos aislados; además, en los ensayos que administraron THS de forma combinada quedaron poco especificadas la formulación y la dosis empleadas. Los estudios previos tienen escaso valor, ya que la muestra es reducida, el seguimiento corto y no están dirigidos a valorar el riesgo de nuevos eventos coronarios. La progesterona puede tener un efecto perjudicial que se expresa disminuyendo o atenuando el efecto beneficioso de los estrógenos en el perfil lipídico, en la función endotelial, en la trombosis arterial, etc. Por otro lado, el THS puede tener un diferente mecanismo de acción a lo largo del tiempo, con un efecto protrombótico inmediato que supera el beneficio tardío.

Cuando los resultados del estudio HERS se analizan a lo largo del tiempo, el THS parece incrementar el riesgo en el primer año de tratamiento, pero lo disminuye en los años posteriores. Quizá este patrón de perjuicio inicial y beneficio tardío puede explicar las discrepancias con los estudios observacionales ya que éstos no están diseñados para detectar un afecto adverso precoz. No obstante, esta tendencia debe ser interpretada con enorme cautela ya que, cuando se analizan dos grupos, si se excluyen del análisis los primeros años los grupos resultantes dejan de ser comparables entre sí; por ejemplo, el tratamiento pue-

de haber causado un evento precoz en los enfermos de alto riesgo.

Los datos del estudio HERS concuerdan con los del estudio ERA (Effects of estrogen Replacement on the progression of coronary-artery Atherosclerosis)¹². Este estudio angiográfico analiza el THS en las mujeres posmenopáusicas con cardiopatía isquémica estable y al menos una estenosis coronaria superior al 30%. Se aleatorizaron 309 mujeres (100 con estrógenos sólo, 104 con THS de forma combinada similar al HERS, y 105 placebo). Se realizaron 79 coronariografías en el primer grupo, 85 en el segundo y 84 en el tercero. No hubo diferencias en las características basales entre los tres grupos. La aceptación del tratamiento fue de 74, 84 y 85%, respectivamente. Se objetivó que el THS, tanto con estrógenos aislados como la forma combinada, mejoró el perfil lipídico con respecto al placebo, aumentando las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (18, 14 y 7%, respectivamente) y disminuyendo los de colesterol ligado a LDL (cLDL) (9, 16 y 1,3%, respectivamente). El objetivo primario fue la medición del diámetro luminal mínimo medio, medido en condiciones basales y al final del seguimiento, mediante cuantificación con detección automática de bordes. En cuanto a los resultados, no hubo diferencia en el diámetro luminal mínimo medio entre los dos grupos de tratamiento activo y el grupo control después de 3,5 años de seguimiento. Los investigadores concluyen que ni el tratamiento con un estrógeno en monoterapia ni el tratamiento con un estrógeno asociado a acetato de medroxiprogesterona afectan a la progresión de la arterioesclerosis en las mujeres posmenopáusicas con cardiopatía isquémica establecida.

Por otra parte, los ensayos previos ya habían demostrado que el uso de anticonceptivos orales incrementaba el riesgo tromboembolismo venoso; sin embargo, existe poca evidencia acerca de los efectos de las dosis bajas que se utilizan en el THS en la enfermedad tromboembólica.

Los investigadores del HERS, en un reciente subanálisis¹³ sobre los riesgos de enfermedad tromboembólica, a los 4,1 años de seguimiento de media, confirman que 25 mujeres con THS tuvieron trombosis venosa profunda, en comparación con 9 mujeres del grupo control ($p = 0,008$, $RR = 2,8$ [1,3-6,0]); 11 pacientes con THS sufrieron una embolia de pulmón (en dos casos mortales) frente a 4 enfermas del grupo placebo ($p = 0,08$, $RR = 2,8$ [0,9-8,7]) por lo que, en total, 34 mujeres tratadas tuvieron algún episodio vascular frente a 13 del grupo placebo ($p = 0,003$, $RR = 2,7$ [1,4-5,0]). Esto implica un exceso de riesgo de 3,9 eventos vasculares por 1.000 mujeres tratadas/año (fig. 7).

Este incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica en las mujeres con THS de la población del estudio HERS se asocia a otras circunstancias clínicas:

a) fractura de las extremidades inferiores, en las que el cociente de riesgo o incremento por el que se multiplica es de 18,1; b) la hospitalización por cualquier causa, con un cociente de riesgo de 5,7; c) la cirugía, sobre todo los primeros 90 días del postoperatorio, cuyo cociente de riesgo es de 4,9, y d) el cáncer, con un cociente de riesgo de 3,9.

Por tanto, actualmente no existe evidencia científica que mantenga la prescripción del THS «con el objetivo» de prevenir nuevos episodios coronarios en las mujeres con cardiopatía isquémica; y aunque los resultados del estudio HERS no son extrapolables a mujeres sin cardiopatía isquémica, mujeres histerectomizadas ni tampoco a otras pautas de administración del THS, es importante insistir en que, al hablar de prevención secundaria, siempre tenemos que considerar aquellas medidas que han demostrado un beneficio claro, como las estatinas, los bloqueadores beta o la supresión del hábito tabáquico.

CONCLUSIÓN

A la hora de prescribir la THS existen muchas consideraciones que deben analizar el médico y la mujer interesada, y la prevención de la patología cardiovascular, hoy por hoy, no debe ser una de ellas.

Por otra parte, es difícil que partiendo de un riesgo colectivo podamos llegar a un riesgo individual, por lo que se debe individualizar la prescripción del THS, analizando el objetivo de dicha indicación y los riesgos que conlleva instaurar esquemas terapéuticos en cada mujer.

BIBLIOGRAFÍA

- Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 193: 1164-1167.
- Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167-1170.
- Clair RS. Cardiovascular effects of soybean phytoestrogens. *Am J Cardiol* 1998; 82 (Supl 10A): 40-42.
- Finkel E. Phyto-oestrogens: the way to postmenopausal health? *Lancet* 1998; 352: 1762.
- Clinical Synthesis Panel on Hormone replacement therapy. Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 354: 152-155.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PG, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328-332.
- Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prevent Med* 1991; 20: 47-63.
- Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estro-

- gen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-1049.
9. Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61: 109-112.
 10. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg G, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
 11. Henderson BE, Paganini-Hill, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-78.
 12. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-529.
 13. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D et al. Postmenopausal Hormone Therapy Increases Risk for Venous Thromboembolic Disease (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-696.