

## Artículos de Revisión

### Terapia Estrogénica y Prevención Cardiovascular Primaria

Dra. Margot Acuña<sup>(1)</sup> Carolina Zamorano<sup>(2)</sup> Marilyn Sanhueza<sup>(2)</sup>, Ricardo Torres<sup>(2)</sup>, Liügkoyam Toro<sup>(2)</sup>, María Valencia<sup>(2)</sup>, Tirza Valenzuela<sup>(2)</sup>, Andrea Valenzuela<sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Docente Departamento Obstetricia y Ginecología, Universidad de la Frontera.

Gineco-obstetra Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena

<sup>(2)</sup> Estudiantes Medicina Universidad de La Frontera, Temuco

#### RESUMEN

**Antecedentes:** La terapia hormonal de la menopausia (THM) corresponde a la administración de hormonas exógenas para el tratamiento de síntomas asociados a climaterio y menopausia. **Objetivo:** Analizar los estudios que dicen relación a THM y riesgo cardiovascular (CV) para entender el concepto de ventana de oportunidad cardiovascular, además analizar la fisiología de los estrógenos en el aparato CV es fundamental para una adecuada comprensión de su rol protector. **Método:** revisión de la literatura disponible en PubMed durante octubre de 2018, utilizando los términos "menopausal hormone therapy" y "cardiovascular disease". Además se revisó base de datos Scielo con los términos "terapia hormonal", "menopausia" y "cardiovascular"; se escogieron artículos entre 2000 y 2018 con los términos utilizados en el título o resumen. También se realizó búsqueda dirigida de estudios relevantes, guías clínicas, un metanálisis, una revisión sistemática relacionada y las últimas publicaciones de sociedades científicas de la especialidad. **Resultados:** Desde los inicios de la THM se observó en distintos estudios observacionales un papel en la protección CV. Los últimos años se ha ido demostrando a través de diversos estudios aleatorizados, a raíz de las dudas que dejó el WHI de 2002, los beneficios de esta. **Conclusión:** La THM mejora la calidad de vida de las mujeres en climaterio y menopausia. Los estrógenos tienen mejor beneficio sobre enfermedad CV al administrar terapia precozmente luego de la menopausia (ventana de oportunidad) y mantenerla durante un tiempo prolongado de acuerdo a estudios observacionales y aleatorizados. Dado el aumento de la esperanza de vida de la mujer y múltiples FR CV, es que el manejo clínico de la postmenopausia es un relevante problema de salud pública.

**PALABRAS CLAVE:** Terapia hormonal de la menopausia, riesgo cardiovascular, estrógenos, climaterio, menopausia.

#### SUMMARY

Background: Menopausal hormone therapy (MHT) is the exogenous administration for climacteric and menopausal treatment. Objective: To analyze studies in relation to THM and cardiovascular (CV) risk, to understand the "cardiovascular window of opportunity" concept, also, to analyze the physiology of estrogens into cardiovascular system is fundamental for a suitable comprehension of its protective role. Method: Review of literature available on PubMed during October 2018, using the terms "menopausal hormone therapy" and "cardiovascular disease." In addition, Scielo database with the terms "hormone therapy", "menopause" and "cardiovascular" was reviewed; Articles were chosen between 2000 and 2018 with the terms used in the title or summary. A directed search of relevant studies, clinical guides, one meta-analysis, one related systematic review and the latest publications of scientific societies of the specialty was also conducted. Results: Since beginning of MHT, a role in CV protection has been observed in different observational studies. Recent years have been demonstrated through various randomized studies, following the doubts left by the WHI of 2002, the benefits of

MHT. Conclusion: MHT improves the quality of life of women in climacteric and menopausal. Estrogen have better benefit on CV disease, by administering early therapy after menopausal and maintaining it for a long time. Given the women increase in life expectancy and multiple CV risk factors, clinical management of postmenopausal is a relevant public health problem.

**KEY WORDS:** menopausal hormone therapy, cardiovascular risk, estrogen, climacteric, menopausal.

## INTRODUCCIÓN

exógenas para el tratamiento de síntomas asociados al climaterio y menopausia. Se considera THM: STEAR (tibolona), estrógenos, andrógenos, progestágenos en combinación con estrógenos en pacientes con útero y los TESEC (estrógenos conjugados de equino + bazedoxifeno), por distintas vías de administración.

Hasta la década de 1990 se mantuvo la hipótesis cardioprotectora de los estrógenos, sin embargo los estudios WHI y HERS pusieron en duda esto, por lo que su uso para este fin fue controversial. Lo que sí está claramente demostrado es que la THM mejora la calidad de vida de la mujer en climaterio y menopausia.<sup>(1,2)</sup> La sintomatología en el climaterio se manifiesta fundamentalmente en tres ámbitos: psicológico, somático y urogenital, además la paciente presentará cambios metabólicos con aumento del riesgo de enfermedades crónicas como osteoporosis y enfermedad cardiovascular (ECV), esta última se relacionan con la menopausia más que con la edad, tanto para accidentes vasculares cerebrales (ACV) como para infarto al miocardio (IAM).<sup>(3)</sup> Además la ECV es la primera causa de muerte en mujeres mayores de 50 años, seguida por patología tumoral.<sup>(4)</sup> Previo a la menopausia, el riesgo cardiovascular (RCV) es muy inferior al de los hombres, sin embargo, post menopausia el riesgo aumenta relacionado con la deficiencia estrogénica y la mayor prevalencia de factores de RCV.

Dado el aumento de la esperanza de vida de la mujer en los últimos 50 años y la tendencia hacia la inversión de la pirámide poblacional tanto en Chile como en el mundo, sumado a que nos enfrentamos a una población con múltiples factores de RCV, es que el manejo clínico de la postmenopausia, sus factores de riesgo (FR) y patologías agregadas, se convierten en un problema relevante de salud pública. Este cambio demográfico y epidemiológico es la base para que el MINSAL publicara el año 2014 la Guía de Orientaciones Técnicas para la Atención Integral de la

Mujer en Edad de Climaterio en el Nivel Primario de la Red de Salud que valora la sintomatología climatérica a través de la escala MRS (Menopause Rating Scale) en su versión chilena validada, y de acuerdo a su puntaje objetiva la indicación de THM y asegura su acceso y seguimiento.<sup>(5)</sup>

## MÉTODO

Se realizó una revisión de la literatura disponible en base de datos PubMed, utilizando los términos Mesh “menopausal hormone therapy” y “cardiovascular disease”, con filtro de años entre 2000 y 2018, con los términos utilizados en el título o resumen. Por otro lado, se revisó base de datos en español Scielo con los términos “terapia hormonal”, “menopausia” y “cardiovascular”, utilizando como filtros artículos entre 2000 y 2018 y que pertenezcan a revistas médicas de obstetricia y ginecología, cardiología o universitarias. También se realizó búsqueda dirigida de estudios relevantes (PEPI, HERS, NHS, WHI, DOPS, KEEPS, ELITE) y revisiones acerca de ellos, además de la última revisión sistemática de base de datos Cochrane hasta la fecha de la búsqueda, se revisó la guía MINSAL sobre el tema del 2014 y las últimas publicaciones de sociedades científicas ACOG, IMS y NAMS. Finalmente para esta revisión se escogieron 9 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Estos estudios fueron escogidos debido a la recurrente mención en diferentes revisiones sistemáticas y guías clínicas, y cuentan con nivel de evidencia 1 según NICE.<sup>(6)</sup>

## ESTUDIOS RELEVANTES SOBRE LOS EFECTOS DE THM EN ECV

La THM ha sido objeto de mucha discusión y especulación desde los años sesenta. Con el conocimiento de que las mujeres postmenopáusicas aumentaban su RCV y reconociendo el posible efecto de los estrógenos, se realizaron una serie de estudios

observacionales entre ellos el estudio PEPI y el Nurse HealthStudy.

**EI** **Estudio** **PEPI**  
(Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) publicado en 1995, es una investigación multicéntrica que se desarrolló como estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, donde se siguió a 875 mujeres postmenopáusicas sanas de 45 a 64 años durante 3 años.<sup>(7)</sup>

Al finalizar el estudio se concluyó que los estrógenos conjugados equinos por vía oral, solos o asociados a progesterona micronizada o acetato de medroxiprogesterona en forma continua o secuencial, producen descensos en colesterol total y LDL, aumentos en HDL, y leves incrementos en triglicéridos. Esto estaría al nivel de los efectos de los fármacos hipolipemiantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular, al tener efecto sobre la pared vascular y modificar la formación de la placa aterosclerótica.<sup>(8,9,10)</sup>

Otro estudio prospectivo, de cohorte observacional, que apoyó el beneficio de la THM en la prevención primaria CV fue el **Nurses Health Study (NHS)** se siguieron 70553 enfermeras postmenopáusicas de EE.UU por 20 años (1976-1996). El objetivo fue investigar la duración, dosis y tipo de terapia, y su asociación con prevención primaria de ECV. Se concluyó que quienes tomaron THM presentaron 39% menos eventos coronarios mayores.

La coherencia entre los estudios observacionales llevó a la formulación de la "hipótesis cardioprotectora del estrógeno" que funcionó sin pruebas hasta la década de 1990, cuando se realizaron una serie de ensayos controlados aleatorios. Los estudios WHI para prevención primaria y HERS para prevención secundaria, pusieron en duda la opinión aceptada hasta entonces, ya que los resultados no validaron los hallazgos descritos en estudios observacionales.

**HERS I** (Heart Estrogen/Progestin Replacement Study, 1998). Iniciado en 1996, es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cuyo objetivo fue determinar el efecto de la THM (E2 más progestina) en prevención secundaria de ECV. Incluyó 2.763 mujeres postmenopáusicas distribuidas al azar entre los dos grupos de estudio, edad entre 44 y 79 años, media 67 años. Las participantes fueron posmenopáusicas con útero y con ECV establecida.<sup>(6)</sup> Las mujeres recibieron 0,625 mg de E2 conjugados más 2,5 mg de acetato de

medroxiprogesterona o un placebo y se realizó seguimiento a 4,1 años. Al analizar los datos se concluyó que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que no es posible utilizar la THM como prevención secundaria de ECV.<sup>(6)</sup> Se realizó una segunda fase de estudio (**HERS II**), donde se siguió al mismo grupo de mujeres por 2,7 años adicionales en un estudio abierto, de vigilancia de acontecimientos. Al finalizar este periodo se confirmaron los resultados del primer estudio: mayor tiempo de tratamiento con THM no redujo el riesgo de acontecimientos coronarios en mujeres con EC establecida.<sup>(8,9)</sup>

**WHI:** Los estudios de la Iniciativa de Salud de la Mujer WHI<sup>(10,11)</sup> publicados entre 2002-2006 corresponden a un estudio aleatorizado doble ciego, multicéntrico, donde 27.347 mujeres posmenopáusicas con edades de 50 a 79 años fueron reclutadas de 1993 a 1998 en 40 centros clínicos en EE.UU., 16.608 mujeres con útero fueron aleatorizadas para recibir CEE orales diarias (0.625mg) más MPA 2.5 mg o placebo y 10.739 mujeres con histerectomía fueron asignadas aleatoriamente para recibir EEC orales diarias 0.625 mg solo o placebo. El ensayo fue diseñado para durar 8,5 años, pero el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) decidió suspenderlo a los 5,2 años debido a que los riesgos de cáncer de mama y otros aspectos de la salud aumentaron y los riesgos del tratamiento hormonal fueron mayores que los beneficios. Según los resultados, aumentó el riesgo de cáncer de mama invasivo, se observó incremento en eventos CV en relación con placebo (29%, 37 casos versus 30 por 10,000 mujeres/año), incremento en fenómenos embólicos (22%) y ACV (41%). La mayoría de los casos no fueron mortales, de tal manera que no se observaron diferencias en la mortalidad CV.

El brazo de EEC orales solos publicado en 2004<sup>(11)</sup>, en pacientes con histerectomía previa concluyó que el uso de E2 equinos conjugados aumentaba el riesgo de ACV, disminuía el riesgo de fractura de cadera, no afectaba la cardiopatía coronaria y podía reducir el riesgo de cáncer de mama. En el documento final sobre la EC se concluyó que podría haber un efecto protector en mujeres de 50 a 59 años, que no hubo aumento en cáncer de mama y que un aumento temprano de la trombosis venosa se asocia con el uso de E2 solo.<sup>(11)</sup>

Debido al impacto de los resultados de este estudio se realizaron posteriormente varios análisis y críticas en

relación a las características de la población estudiada, el método y los análisis de datos. En 2006, Clark<sup>(12)</sup> reevaluó el estudio analizando los gráficos de datos tabulados por WHI y llegó a resultados diferentes, concluyendo que el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con E2 y progestina no aumenta los riesgos de ECV, cáncer de mama invasivo, ACV o tromboembolismo venoso<sup>(12)</sup> y que el estudio ni siquiera califica como aleatorizado controlado con placebo, debido que casi la mitad de las mujeres estaban conscientes de su tratamiento y el porcentaje de abandono de la terapia fue alto. Otra limitante del estudio es que probó solo 1 régimen farmacológico por lo que los resultados no se aplican a dosis más bajas, a otras formulaciones de E2 y progestágenos orales, ni a los E2 y progestágenos administrados por vía transdérmica.

Hodis H y cols.<sup>(13)</sup> analizaron las diferencias en las poblaciones estudiadas y las duraciones del tratamiento entre los estudios observacionales y aleatorizados y observó que las mujeres que usaron THM en los estudios observacionales eran más jóvenes, más delgadas y se encontraban más cercanas a la transición terapéutica que las mujeres de los aleatorizados. Además, la duración media de la terapia en los aleatorizados también fue menor que la de las usuarias de THM en los observacionales, por lo que las características de las mujeres seleccionadas para los estudios aleatorizados fueron marcadamente diferentes de las mujeres estudiadas de la población general en los estudios observacionales, lo que explicaría esta discordancia.<sup>(14)</sup>

Bajo esta línea de pensamiento se centró la mirada en la prevención primaria de la ECV en mujeres recientemente menopáusicas y así apareció la hipótesis de la "ventana crítica de la terapia hormonal", que apoya que la THM podría ser efectiva si se inicia temprano. Con el objetivo de probar esta hipótesis, se realizaron estudios posteriores.

### Estudio DOPS

Schierbeck L y cols.<sup>(15)</sup> realizaron en 2012 un ensayo aleatorio de evaluación prospectiva, abierta, utilizando datos del Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS) para evaluar si la THM puede reducir los puntos finales cardiovasculares (muerte, insuficiencia cardíaca e IAM) si se inicia poco después de la menopausia. Incluyó a 1.006 mujeres posmenopáusicas sanas, de 45 a 58 años de edad. Seis años posterior a la intervención se encontró un

riesgo significativamente menor del punto final compuesto de muerte, insuficiencia cardíaca o IAM cuando la terapia de reemplazo hormonal se inició temprano. El efecto beneficioso ocurrió en la fase de intervención de 10 años (52% menor) y se mantuvo durante seis años adicionales de seguimiento no aleatorizado (39% menor). Este hallazgo no se asoció con mayor riesgo de cáncer, ACV, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, este estudio implica que la THM iniciada recientemente en mujeres menopáusicas y que continúa durante un tiempo prolongado reduce significativamente el riesgo de un punto final combinado de mortalidad, IAM o insuficiencia cardíaca.<sup>(15)</sup>

### Seguimiento estudio WHI

Luego de que finalizaron las fases de intervención del estudio WHI, las fases de seguimiento continuaron a 8.2 años para el ensayo con progesterona y estrógenos y de 13.2 años para la terapia con estrógenos solos, publicándose los resultados en 2013 por la revista JAMA<sup>(16)</sup>, la mayoría de los riesgos y beneficios de la terapia de estrógenos con progesterona producidos durante la fase de intervención se disiparon después de esta, sin embargo, los eventos de enfermedades cardiovasculares permanecieron no significativamente elevados, surgió una reducción en el cáncer de endometrio, las fracturas de cadera se mantuvieron reducidas de manera acumulativa.<sup>(16)</sup>

En el grupo sometido a terapia de E2 solo, la mayoría de los resultados fueron neutrales, sólo destacó una disminución significativa en el cáncer de mama después de la intervención.

En el año 2017 se publica un seguimiento a 18 años del mismo estudio donde no se demostró aumento de mortalidad por todas las causas en las usuarias de THM y se vio un efecto benéfico cardiovascular en las usuarias en el rango etario de 50 a 59 años<sup>(17)</sup>. Además en la mortalidad por otras causas es destacable que las muertes por enfermedad de Alzheimer y otras demencias durante el seguimiento acumulado fue significativamente menor en ambas ramas de intervención de THM. Por lo tanto, los últimos descubrimientos del WHI, basados en intervención, postintervención y seguimiento acumulativo, si bien no respaldan el uso de CEE + MPA o CEE solo para prevención de enfermedades crónicas, si se observa un riesgo-beneficio más

favorable en mujeres jóvenes histerectomizadas con CEE solo.

### Estudio KEEPS

KEEPS(TheKronosEarlyEstrogenPreventionStudy)<sup>(18)</sup> publicado en 2014, es un ensayo doble ciego de prevención primaria, de 4 años, aleatorizado, controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal en la progresión de la aterosclerosis y en los FR de ECV en 727 mujeres sanas de 42 a 58 años recientemente menopáusicas. Fueron divididas en tres grupos: 1) 0,45 mg/día de E2 equino conjugado oral (dosis menor a la utilizada en WHI) más 200 mg de progesterona micronizada durante 12 días de cada mes. 2) 50 mg/día de estradiol transdérmico y 200 mg de progesterona micronizada y 3) placebo. Se observó a las mujeres por 4 años, se concluyó que la administración de THM temprana no afectó la progresión de aterosclerosis. Los estudios de ultrasonido carotídeo<sup>(18)</sup> mostraron tasas similares de progresión del grosor de la pared arterial en los tres grupos. En términos de biomarcadores, los E2 orales se asociaron con varios efectos potencialmente favorables, incluyendo aumento de HDL y la disminución de LDL. Sin embargo, también aumentó los triglicéridos y los niveles de PCR (pero no de IL-6). Los E2 transdérmicos mejoraron los niveles de glucosa y la sensibilidad a la insulina y tuvieron efectos neutros sobre los otros biomarcadores. En relación a otros eventos relacionados con la THM, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de cáncer de mama, cáncer de endometrio, IAM, AIT, ictus o enfermedad tromboembólica venosa entre los tres grupos. Sin embargo, dado el tamaño relativamente pequeño del estudio y la población joven y sana, en general, el estudio no llegó a conclusiones definitivas.<sup>(18)</sup>

### Estudio ELITE

ELITE (Early versus Late Intervention Trial withEstradiol)<sup>(19)</sup> publicado en 2015, es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cuyo objetivo fue probar la "hipótesis de oportunidad" o "ventana de oportunidad cardiovascular" de la THM para explicar la diferencia en los resultados entre los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios observacionales de EC. Para esto se estudió a 643 mujeres sanas posmenopáusicas sin ECV que fueron asignadas al azar a estradiol oral o placebo por hasta

6-7 años según el número de años desde la menopausia, <6 años o ≥10 años. La THM utilizada fue 1 mg/día de 17β-estradiol micronizado oral más gel de progesterona micronizada vaginal al 4% (45 mg) por día durante 10 días cada mes para las mujeres con útero, y 17β-estradiol micronizado oral 1 mg/día para las histerectomizadas. Para determinar los efectos de la THM en la aterosclerosis subclínica se realizó tomografía computarizada cardíaca y se midió el grosor de la íntima-media de la arteria carótida (CIMT).

Después de una media de cinco años de THM, las mujeres en el grupo de menopausia temprana que estaban tomando estradiol, con o sin progesterona, mostraron tasas significativamente más lentas de progresión de CIMT, lo que significa que desarrollaron una acumulación de placa dentro de las arterias a una velocidad más lenta, en comparación con las de placebo. Sin embargo, el grupo de posmenopáusicas en etapa avanzada mostró esencialmente las mismas tasas de progresión de CIMT entre las que recibieron estradiol y las que tomaron el placebo. Por lo tanto, el estudio ELITE comprobaría la existencia de la ventana de oportunidad cardiovascular.

**Estudio Sanghvi** cols.<sup>(20)</sup> publicado en 2018, en el cual se estudiaron 1.604 mujeres sanas posmenopáusicas en Reino Unido dentro de las cuales se incluyeron mujeres que nunca habían usado THM y mujeres que habían usado terapia por más de 3 años, estas últimas corresponden al 32%. En esta población se examinó el impacto de la terapia en la estructura y función del ventrículo izquierdo (VI) y de la aurícula izquierda (AI). El uso de THM no se asoció con cambios adversos, subclínicos en la estructura y función cardíaca. De hecho, se observaron volúmenes de cámara VI y AI significativamente más pequeños que se han relacionado con resultados cardiovasculares favorables.<sup>(20)</sup>

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE EXPLICARÍAN LOS RESULTADOS CLÍNICOS OBSERVADOS

El 17 beta-estradiol (E2), es producido y secretado a nivel gonadal y extragonadal. Los estrógenos extragonadales funcionan como un transmisor paracrino o autocrino, dando su efecto en receptores estrogénicos tradicionales (ERα y ERβ) y además en el receptor estrogénico acoplado a proteína G

(GPR30), a los cuales se une produciendo efectos tanto genómicos como no-genómicos.<sup>(21,22, 23)</sup>

La expresión de los receptores de estrógenos (ER) vasculares varía según género y lecho vascular. ER $\alpha$  y ER $\beta$  se expresan en la musculatura lisa vascular de las arterias coronarias, ilíacas, la aorta y venas safenas, y se ha visto que la expresión del ER $\beta$  es mayor en mujeres<sup>(21)</sup>. La activación de ER $\alpha$  se ha asociado con la atenuación de la remodelación vascular inducida por injuria, donde se ha visto también que ER $\beta$  podría cumplir un rol protector contra la inflamación inducida por injuria y la remodelación vascular adversa<sup>(23)</sup>. En el corazón, se demostró que la activación de GPR30 redujo tanto el tamaño del IAM, como la lesión por isquemia/reperfusión y preservó mejor la función cardíaca post isquemia<sup>(21,22)</sup>, sugiriendo un papel cardioprotector. De esta forma, las acciones que los estrógenos tienen sobre la vasculatura están mediadas por sus receptores.

La base fisiopatológica de la ECV es la formación de la placa de ateroma, es un proceso progresivo ligado con los sistemas de respuesta a elementos extraños y a la mecánica inflamatoria. Se puede dividir este proceso en cuatro etapas: 1) injuria endotelial, 2) inicio de la formación de la placa, 3) inflamación y 4) ruptura de la placa y trombosis. El uso de estrógenos ha demostrado variados efectos, dependientes tanto de la vía de administración como del tiempo entre menopausia e inicio de terapia y de la etapa de la enfermedad aterosclerótica en que se inicia.<sup>(24,25,26)</sup> En la etapa 1, es posible producir efectos positivos por estrógenos a través del aumento de la actividad enzimática de la óxido nítrico sintasa (NO-sintasa), lo que conlleva a una mejor respuesta de la vasodilatación mediada por flujo y compliance arterial. Además, se postularía efecto a través de la reducción de a dimetil arginina asimétrica, la cual tendría efecto inhibitorio de la NO-sintasa y reducción de Lipoproteína-a.<sup>(27)</sup> En la etapa 2, los efectos estarían relacionados con los niveles de LDL y HDL. En este punto los estrógenos reducen los niveles de colesterol total y LDL, con aumento de HDL en administración oral<sup>(24,27)</sup> y solamente reducción del colesterol LDL en la vía transdérmica<sup>(27)</sup>. Se ha demostrado que la progesterona sintética negaría los efectos beneficiosos que presenta el uso de estrógenos a nivel lipídico<sup>(28)</sup>. En la etapa 3, los principales efectores son mediadores inflamatorios, como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF-gamma), la

Proteína C Reactiva (PCR) y la Interleukina-6 (IL-6). Estos están relacionados con la predicción de un futuro evento CV y se encuentran aumentados en la menopausia<sup>(27)</sup>. El uso de estrógeno no ha demostrado efectos a nivel de IL-6, mientras que ha demostrado aumentar nivel de PCR en administración oral, pero no vía transdérmica<sup>(26, 27)</sup>, por lo que se plantearía que esto puede ser un efecto del primer paso hepático en la administración oral. Otros efectos se darían a nivel del Inhibidor del Activador de Protrombina (PAI-1), el cual ha demostrado reducción con el uso de estrógenos orales, más no transdérmicos. Otro mecanismo sería la reducción de los niveles de E-selectina (estrógenos orales y transdérmicos), reduciendo así el reclutamiento de macrófagos y formación de células espumosas.<sup>(27)</sup> En la etapa 4, destaca el efecto de las metaloproteinasas, especialmente de MMP-9, que tiene efectos en la ruptura de la capa fibrosa. Los estrógenos por sí solos serían inductores de la producción de metaloproteinasas en las placas en riesgo, induciendo la ruptura.<sup>(27)</sup>

Finalmente, a nivel de la remodelación posterior a un evento cardíaco, los estrógenos demostraron efectos protectores al regular la remodelación de miocardio y su función a través de los receptores presentes en el mismo y por la vía de MAP-quinasas, bloqueo de la señal pro-fibrótica dada por angiotensina-II y endotelina-1 y reducción de metaloproteinasas, estimulación de la angiogénesis, esto último especialmente a través del aumento de marcadores como VEGF por estímulo de los ER $\alpha$ .<sup>(22)</sup>

Con estos antecedentes, una de las teorías más prevalentes es la teoría de la "ventana de oportunidad cardiovascular" de la THM. Esto se podría explicar por la reducción de receptores en mujeres asociado a la edad<sup>(22)</sup>. Otros estudios postulan que el efecto es menor en mujeres menopáusicas de larga data debido a la presencia de aterosclerosis de base, con lesiones que aumentarían la sensibilidad a los efectos protrombóticos y proinflamatorios de los estrógenos; mientras que en mujeres de menopausia reciente, las placas de ateroma no estarían completamente formadas.<sup>(29,30,31,32)</sup>

Es importante señalar que el efecto del E2 en el endotelio vascular es en gran parte dependiente del tiempo y del tejido, los estudios muestran que parte de la cardioprotección conferida por E2 puede ser resultado del aumento de la vasodilatación<sup>(33)</sup>.

Se ha demostrado que las mitocondrias estarían en el centro de la protección contra la cardiopatía, además, los niveles bajos de especies reactivas de oxígeno (ROS) son importantes en la señalización celular, ya que los altos niveles de ROS pueden contribuir a la muerte celular. Los datos sugieren que las mitocondrias femeninas producen menos ROS que los hombres<sup>(34)</sup>. También se ha mostrado diferencias entre hombres y mujeres en la fosforilación de  $\alpha$ -KGDH, una de las principales fuente de ROS, y que la  $\alpha$ -KGDH de las mitocondrias femeninas produce menos ROS<sup>(35)</sup>.

## RECOMENDACIONES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS

La ACOG en su boletín "Terapia hormonal y enfermedad cardíaca" de 2013 respalda la ventana de oportunidad cardiovascular. ACOG recomienda no suspender THM a los 65 años, ya que mujeres mayores pueden continuar con síntomas vasomotores. El uso de THM se debe individualizar según la relación riesgo-beneficio de cada mujer.<sup>(36)</sup>

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) publicó recomendaciones el 2016 sobre THM concluyendo que en mujeres <60 años, quienes tienen menopausia reciente sin evidencia de ECV se demostró que el uso de Estrógenos solos tiene una reducción de la mortalidad total y por enfermedad CV. La evidencia es menos fuerte en demostrar efecto cardioprotector cuando se combina Estrógenos con progestágenos y que no es recomendable el inicio de la THM más allá de los 60 años solamente para prevención primaria de enfermedad cardiovascular.<sup>(37)</sup>

En la actualización 2017 de la "Declaración de posición de la terapia hormonal" de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) se afirma que para mujeres que inician THM más de 10 o 20 años a partir de inicio de la menopausia o son mayores de 60 años, existe mayor riesgo absoluto de enfermedad coronaria, ACV, tromboembolismo venoso. Para mujeres sanas y recientemente menopáusicas, los beneficios de la THM (estrógeno solo ó con un progestágeno) superan sus riesgos, con menos eventos de ECV en mujeres jóvenes.<sup>(38)</sup>

Cochrane Data base of Systematic Reviews 2015 luego de revisar 19 ensayos controlados aleatorios sobre el tema (con 40.410 mujeres) comparando terapia hormonal oral (estrógenos, con o sin

progestágeno) con placebo, con una media de edad en la mayoría de los estudios de 60 años con un tiempo de tratamiento entre siete meses a 10,1 años para prevención primaria concluyó que el efecto beneficioso observado en la supervivencia y la cardiopatía coronaria se produce en el grupo que comenzó el tratamiento antes de los diez años después de la menopausia.<sup>(39)</sup>

## CONCLUSIONES

, los niveles lipídicos y el metabolismo glucídico, también se ha demostrado que la THM reduce la incidencia de diabetes mellitus de nueva aparición. Varios estudios experimentales han explicado la fisiopatología de los beneficios postulando que el E2 actuando en receptores en vasculatura y otros tejidos, es protector contra el estrés oxidativo, produce vasodilatación, y actúa en la prevención y reducción de la placa de ateroma, la reducción del tamaño del IAM y mejor función post isquemia.

Los beneficios de la THM en prevención primaria y secundaria de ECV tienen su respaldo en estudios observacionales y discrepan de los resultados obtenidos en estudios aleatorizados. Estas discrepancias pueden explicarse por las diferencias existentes en el tiempo de intervención y de seguimiento, en las dosis usadas, la forma de administración y en las características de la población estudiada. Se confirma que la THM no está indicada para cardioprotección secundaria. **(recomendación grado A).**

Se respalda la "ventana de oportunidad cardiovascular": mujeres que inician THM siendo mayores de 60 años y/o con más de 10 años desde el inicio de la menopausia, tienen un riesgo absoluto más alto de ECV, trombosis venosa y ACV que al iniciar en menopausia temprana. No se recomienda iniciar la THM más allá de los 60 años únicamente para la prevención primaria de ECV **(recomendación grado A).**

Para las mujeres sintomáticas sanas menores de 60 años de edad y dentro de la ventana de oportunidad, se debe considerar el favorable efecto de la THM sobre la ECV **(recomendación grado A)**, frente al posible aumento, poco frecuente, en el riesgo de cáncer de mama, trombosis venosa y accidente cerebrovascular. Al momento de iniciar la THM se debe considerar el riesgo CV personal y familiar, y se debe individualizar según la relación riesgo-beneficio

de cada mujer para identificar el tipo de THM, dosis y formulación, con una reevaluación periódica.

Los regímenes de terapia combinada parecen ser cardioprotectores en mujeres en menopausia temprana y en caso de persistir los síntomas climatéricos, se recomienda no suspender THM a los 65 años. **(recomendación grado A).**

No olvidar que la THM debe ser parte de una estrategia mayor que considere estilos de vida saludable, sobre todo al momento de prevenir enfermedad cardiovascular.

## REFERENCIAS

1. Víctor Manuel Vargas-Hernández. Terapia hormonal de reemplazo durante la menopausia. Del riesgo al beneficio, 80 ed. México: RevHosp Jua Mex; 2013.
2. Torres A, Torres J. Climaterio y Menopausia, Universidad Nacional Autónoma de México ed. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM: 2018.
3. Monsalve C, Reyes V, Parra J, Chea R. Manejo terapéutico de la sintomatología climatérica. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2018; 64(1):43-50.
4. INE. mortalidad en Chile: 2003 y 2013. Santiago de Chile; 2015.
5. MINSAL. Orientaciones técnicas para la atención integral de la mujer en edad de climaterio en el nivel primario de la red de salud (APS). Santiago de Chile ; 2014.
6. Manterola C, Zavando D. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. Rev. Chilena de Cirugía. Vol 61 - N° 6, Diciembre 2009; pág. 582-595.
7. Abrams FR. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. JAMA. 1995;274(21):1675. doi:https://doi.org/10.1001/jama.1995.0353021029021
8. Grady D., Applegate, W., Bush, T., Furberg, C., Riggs, B., & Hulley, S. B. (1998). Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Controlled Clinical Trials, 19(4), 314–335. doi:10.1016/s0197-2456(98)00010-5
9. 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(1):49–57. doi:https://doi.org/10.1001/jama.288.1.49
10. 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(3):321–333. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195120
11. The Women's Health Initiative Steering Committee\*. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004;291(14):1701–1712. doi:https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701
12. Clark JH. A critique of Women's Health Initiative Studies (2002-2006). NuclRecept Signal. 2006;4:e023. Published 2006 Oct 30. doi:10.1621/nrs.04023
13. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. Clin Obstet Gynecol. 2008;51(3):564–580. doi:10.1097/GRF.0b013e318181de86.
14. Naftolin, Frederick et al. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. Fertility and Sterility, Volume 81, Issue 6, 1498 - 1501
15. Schierbeck Louise Lind, Rejnmark Lars, Tofteng Charlotte Landbo, Stilgren Lis, Eiken Pia, Mosekilde Leif et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial BMJ 2012; 345 :e6409
16. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013;310(13):1353–1368. doi:10.1001/jama.2013.278040
17. JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Aaron K. Aragaki, MS; Jacques E. Rossouw, MD; Garnet L. Anderson. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality The Women's Health Initiative



- Randomized Trials. *JAMA* September 12, 2017 Volume 318, Number 10
18. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; Jul 29.
  19. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause*. 2015;22(4):391–401. doi:10.1097/GME.0000000000000343
  20. Sanghvi MM, Aung N, Cooper JA, et al. The impact of menopausal hormone therapy (MHT) on cardiac structure and function: Insights from the UK Biobank imaging enhancement study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194015. Published 2018 Mar 8. doi:10.1371/journal.pone.0194015
  21. Khalil, R. A. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochemical Pharmacology*: 2013.
  22. Iorga A et al. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of Sex Differences*: 2017.
  23. Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):289–295. doi:10.1161/ATVBAHA.108.182279
  24. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995.
  25. Rosano GM, Vitale C, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Ann N Y Acad Sci* 2006.
  26. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Kumakura H, Takayama Y, et al. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2006.
  27. Harman, S. Mitchell, M.D., Ph.D.. Menopausal hormone treatment cardiovascular disease: another look at an unresolved conundrum. *Fertility and Sterility*. April 2014.
  28. Martin, Kathryn, MD, Rosenson, Robert, MD. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk. *Uptodate*. August 2017
  29. Chambliss K et al. Estrogen Receptor  $\alpha$  and Endothelial Nitric Oxide Synthase Are Organized Into a Functional Signaling Module in Caveolae: 2000
  30. Chakrabarti S. Mechanisms of Estrogen Effects on the Endothelium: An Overview. *Canadian Journal of Cardiology*: 2013
  31. Yang XP, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(2):133–138. doi:10.1097/MNH.0b013e3283431921
  32. Scott P et al. Vasorelaxant action of 17-estradiol in rat uterine arteries: role of nitric oxide synthases and estrogen receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*: 2007
  33. Usselman C. et al. The molecular actions of oestrogen in the regulation of vascular health. *Exp Physiol* 101.3: 2016
  34. Laghana j, Deschamps a, Aponte a. Sex differences in the phosphorylation of mitochondrial proteins result in reduced production of reactive oxygen species and cardioprotection in females. 2010.
  35. Zhang qg, raz I, Wang r, et al. Estrogen attenuates ischemic oxidative damage via an estrogen receptor  $\alpha$ -mediated inhibition of nadph oxidase activation: 2009
  36. ACOG Committee Opinion No. 565: Hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol*. 2013 Jun;121(6):1407-10. doi: 10.1097/01.AOG.0000431053.33593.2d
  37. R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016): 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
  38. The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2017. Vol. 25, No. 11, pp. 1362–1387 DOI: 10.1097/GME.0000000000000921.
  39. Boardman H, Hartley L, Eisinga A, et al. Terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2015  
Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD002229

## TABLAS

**Tabla 1. Resumen de artículos analizados, diseños metodológicos y principales resultados a modo comparativo.**

Estudio	Año	Diseño	Muestra	Intervención	Resultados y conclusiones principales
<b>NHS (Nurses Health Study)</b>	1991	Prospectivo, observacional a largo plazo, y ensayos controlados aleatorios. N: 79.553 Seguimiento: 10 años	Enfermeras, posmenopáusicas, 30 a 63 años al inicio de THM.	Estrógenos conjugados orales sin oposición.	El riesgo ajustado por edad de enfermedad coronaria mayor era la mitad entre las usuarias de THM. (RR: 0,51; IC: 95%, 0,37 a 0,70; P <0,0001) El RR de mortalidad CV con THM (ajustado por FR), fue de 0,72 (IC:95%, 0,55 a 0,95). Los beneficios del uso de THM superan los riesgos.
<b>PEPI (Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions)</b>	1995	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo N: 875. Seguimiento: 3 años	Posmenopáusicas, sanas, de 45 a 64 años.	Estrógenos conjugados equinos orales.	Descenso colesterol total y LDL, aumento de HDL y triglicéridos. Comparables a hipolipemiantes en prevención de ECV.
<b>HERS I (Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study)</b>	1998	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. N:2.763 Seguimiento: 4.1 años	Posmenopáusicas, 44 a 79 años, con útero, con ECV establecida.	Estrógenos conjugados equinos 0,625 mg + Acetato de medroxi-progesterona 2,5 mg.	Durante el 1° año hubo aumento de eventos CV en el grupo de THM (p>0.05), y entre el 2° y 5° año hubo un descenso estadísticamente significativo (P=0.009). No es posible utilizar THM como prevención secundaria de ECV.
<b>HERS 2 (continuación de HERS I)</b>	2002	Prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo. N:2.510 Seguimiento: 2.7 años	Posmenopáusicas, 44 a 79 años, con útero, con ECV establecida.	Estrógenos conjugados equinos 0,625 mg + Acetato de medroxi-progesterona 2,5 mg.	Mayor tiempo de tratamiento con THM no redujo el riesgo de acontecimientos coronarios en mujeres con ECV establecida. RR no ajustado, de eventos CV fue de 1.00 (IC:95%, 0.77-1.29).
<b>WHI (Women's Health Initiative)</b>	2002-2006	Ensayo aleatorizado controlado de prevención primaria. N:16.608 Seguimiento: 5.2 años	Rama con útero, Posmenopáusicas, 50 a 79 años.	Estrógenos conjugados equinos 0,625 mg + Acetato de medroxi-progesterona 2,5 mg.	Los riesgos del uso de THM excedieron los beneficios. THM no debe iniciarse o continuarse para prevención primaria de ECV. No se observaron diferencias en la mortalidad CV. Las razones de riesgo (HR) para ECV estimada (fue: 1.29 (IC: 95%. 1.02-1.63) y 1.22 (IC 95%, 1.09-1.36) para ECV total.

<b>DOPS</b> (Danish Osteoporosis Prevention Study)	2012	Ensayo prospectivo multicéntrico. N:1.006 Seguimiento: 16 años	Posmenopáusicas recientes (3-14 meses desde última menstruación) o con síntomas perimenopáusicos, sanas, de 45 a 58 años.	Histerectomizadas: 17- $\beta$ -estradiol. Con útero: 17- $\beta$ -estradiol + acetato de noretisterona).	Usuarías de THM tuvieron un riesgo significativamente menor de mortalidad, insuficiencia cardíaca e IAM, (HR: 0,61, IC:95% 0.39 a 0.94) Sin aumento aparente de tromboembolismo venoso o ACV.
<b>KEEPS</b> (TheKronosEarly Estrogen Prevention Study)	2014	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. N:727 Seguimiento: 4 años	Posmenopáusicas recientes (6-36 meses desde última menstruación), sanas, 42 a 58 años.	Tres grupos: 1) E2 equino conjugado oral 0,45 mg/día + progesterona micronizada 200 mg (12 días /mes) 2) Estradiol transdérmico 50 mg/día + progesterona micronizada 200mg 3) placebo + Medición seriada de grosor carotídeo de íntima media (CIMT).	THM temprana no afectó la progresión de la aterosclerosis a pesar de mejorar algunos marcadores de riesgo de ECV: E2 orales se asociaron con aumento de HDL, disminución de LDL y aumento de triglicéridos y PCR, E2 transdérmicos mejoraron glicemia y sensibilidad a la insulina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en IAM, AIT, ictus o enfermedad tromboembólica venosa. El estudio no llegó a conclusiones definitivas (muestra pequeña).
<b>ELITE</b> (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol)	2015	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con diseño factorial 2x2. N: 643 Seguimiento: 6 o 7 años, según años desde la menopausia (<6 o $\geq$ 10)	Posmenopáusicas, sanas, promedio de edad 55.4 años en grupo posmenopáutico temprano y 65.4 años en grupo posmenopáutico tardío.	Histerectomizadas: 17 $\beta$ -estradiol micronizado oral 1 mg/día. Con útero: 17 $\beta$ -estradiol micronizado oral 1 mg/día + gel de progesterona micronizada vaginal al 4% (45 mg) por día, 10 días/mes. + Medición de CIMT y TC cardíaca.	Posmenopáutico temprano: asociación significativa entre CIMT y nivel de colesterol, LDL, HDL, globulina fijadora de hormonas sexuales y el estradiol total. Se comprueba la "hipótesis de oportunidad" en relación a progresión de aterosclerosis y enfermedad coronaria. THM reduce la incidencia de ECV y mortalidad total en posmenopáusicas (<60 años) que inician THM <10 años desde la menopausia.
<b>Sanghvi y cols.</b> (The impact of menopausal hormone therapy (MHT) on cardiac structure and function).	2018	Transversal N:1.604	Posmenopáusicas, sanas, 32% de ellas usuarias de THM >3 años.	THM y medición de parámetros de resonancia magnética cardíaca.	THM no se asoció con cambios adversos y subclínicos en la estructura y función cardíaca. Se observaron volúmenes de V.I y A.I significativamente más pequeños, relacionado con resultados CV favorables