

Resúmenes de conferencias

SALUD CARDIOVASCULAR

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER MENOPÁUSICA: ¿CUÁNDO COMENZAR LA TERAPIA HORMONAL?

NÉSTOR SISELES*, MD, MARÍA ALEJANDRA SCHÜLE**, MD

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. En ambos sexos y a cualquier edad, el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular está influenciado por la presencia de numerosos factores, como la concentración plasmática de lípidos y lipoproteínas, ácido úrico y fibrinógeno; la intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus; la obesidad; la hipertensión arterial; los antecedentes familiares, y los hábitos como el tabaquismo y el sedentarismo. En las mujeres, la posmenopausia contribuye a aumentar aún más el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que la prevención se logra con la reducción temprana de los factores de riesgo y con cambios en el estilo de vida, el peso y la presión arterial. Para ello es fundamental el trabajo en equipo de ginecólogos y cardiólogos¹.

En referencia a la salud cardiovascular de la mujer en el climaterio, Jo Amm Manson² enfatiza la necesidad de una medicina personalizada con el objeto de identificar las candidatas apropiadas para recibir terapia hormonal menopáusica (THM).

Trabajos de investigación básica

Clarkson y colaboradores³, en sus trabajos de investigación básica en modelos animales con monas, demuestran el efecto de los estrógenos sobre la aterosclerosis coronaria según el tiempo de iniciación de la THM.

Los hallazgos señalan la importancia del inicio de la THM inmediatamente luego de la menopausia, para permitir una mayor área de remoción de la placa ateromatosa.

En estos modelos animales se observa que si la THM se da en forma temprana y continua, no hay aumento de la placa ateromatosa, mientras que si se instaura en forma tardía, no se evita la progresión, sino que además tiene un efecto perjudicial.

Trabajos de investigación clínica

Entre otros, Mendelsohn y colaboradores⁴ han demostrado el efecto de los estrógenos (E2) sobre los vasos arteriales en la menopausia temprana, en comparación con lo que ocurre en la menopausia tardía.

* Profesor consultor de Ginecología de la Universidad de Buenos Aires, Argentina (UBA). Presidente honorario de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM). Miembro del Comité Ejecutivo de la International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE). Académico correspondiente extranjero de la Academia Nacional de Medicina de la República del Uruguay. Miembro honorario por servicios distinguidos de la International Menopause Society (IMS). Delegado Internacional de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA).

** Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Universidad Favoloro. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad de Córdoba. Experta latinoamericana en Climaterio y Menopausia (FLASCYM). Jefa del Consultorio de Climaterio. Hospital Materno Provincial. Córdoba, Argentina.

Se demuestra claramente que en la menopausia temprana los estrógenos producen aumento de la vasodilatación, disminución de los factores inflamatorios y disminución de la progresión de la lesión aterosclerótica. Se observa que en la menopausia tardía, los estrógenos producen el efecto inverso, o sea una disminución de la vasodilatación.

Ensayos clínicos: prevención primaria y secundaria de la ECV

¿Qué nos muestran los ensayos clínicos randomizados y controlados (RCT) como el Women's Health Initiative (WHI)?

En el WHI, el 64% de las mujeres enroladas eran adultas mayores: tenían más de 10 años de menopausia. Además, más del 36% eran hipertensas, 50% habían sido fumadoras y la mayoría eran obesas, todos los cuales son factores de riesgo para ECV⁵. Por ello el WHI no es un estudio ideal para evaluar THM y prevención primaria de ECV.

Dentro de los ensayos clínicos randomizados y controlados de prevención secundaria de ECV y THM, o sea en pacientes con antecedentes de ECV, encontramos el HERS¹⁰, el ERA¹¹, y deberíamos incluir el WHI⁵ que si bien a se consideró inicialmente como un estudio de prevención primaria, no lo sería por las características anteriormente mencionadas de la población reclutada.

Contrariamente, los estudios observacionales como el de cohorte de las enfermeras⁶ y los ensayos clínicos randomizados como el KEEPS⁷ y la primer rama del ELITE⁸⁻⁹ y el DANISH STUDY¹² reclutaron mujeres más jóvenes, con un endotelio vascular más intacto y saludable, que puede responder favorablemente a la acción estrogénica.

Santen y colaboradores¹⁵, en un extenso consenso en el que participaron endocrinólogos, ginecólogos, investigadores básicos y clínicos, concluyen que las ciencias básicas, los modelos animales y los estudios observacionales sustentan la hipótesis de que la THM puede prevenir la aterosclerosis y reducir los eventos coronarios cuando es utilizada tempranamente.

H. Hodis y colaboradores¹⁷ publican un trabajo en el año 2012 y llegan a la conclusión de que la prescripción temprana versus la tardía condiciona el efecto beneficioso de la TH. Priorizan que para maximizar los efectos beneficiosos de la THM sobre la ECV, minimizando los riesgos, la «ventana de oportunidad» ocurre cuando se inicia antes de los 60 años y/o con menos de 10 años de menopausia y continúa por 6 años o más.

Consensos en THM y ECV

En el año 2012, se reúnen expertos de las sociedades más representativas relacionadas con la menopausia (American Society for Reproductive Medicine, Asia Pacific Menopause Federation, Endocrine Society, European Menopause and Andropause Society, International Menopause Society, International Osteoporosis Foundation y North American Menopause Society) y elaboran un documento breve, sencillo, sobre los puntos de consenso en THM.

Este Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy se publica en 2013 en las revistas de la especialidad como en *Maturitas*¹⁸, y los puntos más importantes relacionados con ECV son los estudios RCT, los observacionales y los metaanálisis que evidencian que los estrógenos utilizados como THM pueden disminuir la ECV y las causas de mortalidad en mujeres menores de 60 años y con menos de 10 años de menopausia.

En 2016 se publica la revisión de este consenso, en el que se incluye a la FLASCYM (Federación Latino Americana de Sociedades de Climaterio y Menopausia)¹⁹ con el objetivo de actualizar y ampliar los puntos de consenso anterior. Se corrobora que la THM, incluyendo la tibolona y la asociación de estrógenos conjugados (ECE) con un SERM (basedoxifeno), tiene beneficios que superan a los riesgos cuando la terapéutica es iniciada antes de los 60 años o en mujeres con menos de 10 años de menopausia.¹³

Consideraciones

- En la transición menopáusica se incrementa el riesgo de ECV.

- Los cambios hormonales determinan una mayor vulnerabilidad en el sistema cardiovascular.
- El ginecólogo es el médico de atención primaria de la mujer para:
 - a. Identificar los factores de riesgo de ECV.
 - b. Educar a las mujeres en lograr un envejecimiento saludable.
 - c. Tratar o derivar las ECV emergentes.
- La THM no es peligrosa para el sistema cardiovascular; por el contrario, si es dada a la mujer adecuada y en el momento adecuado, puede reducir el riesgo de ECV: enfatizar la «ventana de oportunidad».^{14,16}
- Cada mujer es única y tiene su propio perfil de riesgo; por lo tanto, la THM debería adecuarse al mismo y a sus preferencias, ajustándose a la respuesta.

Referencias

1. Collins P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007;28:2028-40 and ISGE Congress, Florence, 2016.
2. Manson JE. The role of personalized medicine in identifying appropriate candidates for menopausal estrogen therapy. *Metabolism*. 2013 Jan;62 Suppl1:S15-9.
3. Clarkson TB. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013 Mar;20 (3):342-53.
4. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308:1583-7.
5. WHI Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002;288:321-33.
6. Grodstein F et al. A Prospective Observational Study of Postmenopausal Hormone Therapy and Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 133:933-41.
7. Harman M, NAMS 23rd Annual Meeting, 3-6 October 2012.
8. Hodis HN et al, NAMS Annual Meeting, October 8, 2013. The Early versus Late Intervention Trial with Estradiol: A Randomized Trial to Test the Timing.
9. Hodis HN et al. Vascular Effects of Early vs Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221-31.
10. Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS Research Group). *JAMA*. 1998;280:605-13.
11. Lakoski S. et al. Interleukin-10 concentration and coronary heart disease (CHD). Event Risk in the Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) Study *Atherosclerosis* 2008;197: 443-7.
12. Schierbeck LL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently menopausal women: randomised trial (Danish Study). *BMJ*. 2012; 345-9.
13. Taylor and Jo Ann E. Manson Update in Hormone Therapy Use in Menopause *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96:255-64.
14. Rossouw JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007; 297(13):1465-77.
15. Santen et al. Scientific Statement: Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(Suppl 1):S7-S66.
16. La Croix A et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy. *JAMA*. 2011;305(13):1305-14.
17. Hodis NH et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012;15(3):217-21.
18. de Villiers TJ et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2013;74:391-2.
19. J. de Villiers et al. Revised Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2016;91:153-1.