

¿Las progestinas anulan el efecto protector de los estrógenos sobre el riesgo cardiovascular?

GIUSEPPE M.C. ROSANO, M.D, PhD; CRISTINA VITALE, MD; GIUSEPPE MERCURO, MD; DANIELA ONORATI, MD; MASSIMO FINNI, MD*

INTRODUCCIÓN

Las mujeres están protegidas hasta la menopausia contra el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y tienen una incidencia menor de infarto del miocardio y muerte súbita con una diferencia de 20 años con relación al hombre¹⁻³. Las hormonas ováricas están implicadas en este efecto protector, puesto que mujeres ooforectomizadas quienes no toman terapia de reemplazo hormonal (TRH) tienen una incidencia de enfermedad arterial coronaria similar a la de los hombres de igual edad.

En prevención primaria, hay bastante evidencia la cual sugiere que la TRH está asociada con una disminución de mortalidad y morbilidad cardiovascular¹. La mayoría de los estudios de cohorte de casos y controles los cuales han demostrado que el reemplazo estrogénico en las mujeres menopáusicas está asociado con una reducción del 30-50% en la morbilidad cardiovascular, se han hecho con estrógenos, sin oposición de progesterona⁴⁻⁵. La adición de progestinas, sin embargo, puede afectar las funciones vasculares e influenciar, negativamente el efecto cardioprotector de la terapia estrogénica.

En la pared arterial hay receptores de progesterona y existe evidencia de que los efectos arteriales de las progestinas están mediados a través de esos receptores y también a través de un mecanismo de disminución de los receptores de estradiol. Las progestinas pueden estabilizar las arterias en un estado de inestabilidad vasomotora, pero también pueden inducir vasoconstricción en vasos sensibilizados previamente por estrógenos². Hasta el momento, se conoce poco acerca de los efectos de las progestinas sobre el sistema cardiovascular y sobre si estas hormonas afectan el efecto cardioprotector de los estrógenos.

Progestinas y perfil lipídico

La terapia de estrógenos sin oposición baja el colesterol total y el colesterol LDL aumenta el colesterol HDL y actúa sobre los triglicéridos, dependiendo de la ruta de administración y el nivel basal de los lípidos plasmáticos. La terapia estrogénica también estimula la remoción del colesterol de la circulación sistémica, con un incremento del transporte del colesterol reverso.

En contraste con los estrógenos, las progestinas inducen un aumento de la actividad de la lipasa hepática, aumentando la degradación de colesterol HDL. Aunque este efecto parece estar relacionado con la dosis y la potencia androgénica de la progestina, la adición de una progestina a los estrógenos tiende a atenuar el aumento de colesterol HDL y la disminución de colesterol LDL obtenidos con la terapia de reemplazo estrogénico (TRE)⁶. El efecto de las progestinas sobre el perfil lipídico está estrictamente relacionado con su estructura bioquímica, la dosis y el esquema usado. Las progestinas con efecto progestacional puro, no afectan el metabolismo de los lípidos, mientras que los derivados de 17 alfa hidroxiprogesterona tienen poco efecto sobre los cambios benéficos inducidos por los estrógenos en los lípidos plasmáticos.

El estudio PEPI comparó el efecto a largo plazo de los diferentes regímenes de TRH sobre la presión sanguínea y parámetros metabólicos en mujeres sanas. Este estudio de tres años, multicéntrico, aleatorizado, compara los efectos de placebo, estrógenos conjugados equinos (ECE), (0.625 mg/día), más acetato de progesterona cíclica (10 mg/día por 10 días/mes); ECE mas medroxiprogesterona continua (2.5 mg/día); ECE mas progesterona micronizada (200 mg/día por 12 días/mes) sobre el perfil lipídico en mujeres postmenopáusicas sanas⁷. El estudio incluyó 875 mujeres postmenopáusicas y el objetivo primario fue comparar las diferencias con el placebo sobre factores seleccionados de enfermedad cardíaca. De base las mujeres tenían un perfil lipídico con promedio de HDL-C de 63 mg/dL y LDL-C de 140 mg/dL. Los triglicéridos y el colesterol total en promedio para el grupo fueron de 104 y 224 mg/dL, respectivamente. Entre los grupos de estudio aparecieron cambios leves en HDL-C, pero todos fueron significativamente mayores que los niveles en el grupo placebo. Los ECE solos, produjeron un incremento mayor en HDL-C, mientras que en los casos con adición de progestinas, se reducía el incremento de HDL-C. Sin embargo, el impacto clínico de la adición de progestinas sobre el efecto benéfico de los estrógenos es trivial. El cambio observado entre los regímenes de progestágenos en el estudio PEPI es de 2 mg/dL el cual aunque puede ser significativamente diferente entre los grupos de tratamiento, no tiene valor clínico. Además nunca se ha demostrado que en las mujeres normocolesterolémicas con HDL-C normal y LDL-C bajo, como aquellas incluidas en el estudio PEPI, un incremento de HDL-C reduzca la morbilidad o la mortalidad cardiovascular.

Los estrógenos conjugados solos y cada uno de los esquemas de estrógenos mas progesterona, disminuyen el LDL-C cuando se comparan con el placebo, mientras que los niveles de triglicéridos estuvieron elevados en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento, fluctuando entre 11.4 a 13.7 mg/dL, comparados con placebo. Como se mencionó para los cambios en HDL-C, los cambios entre los diferentes esquemas encontrados en el estudio PEPI, no tienen importancia clínica. Diferencias estadísticamente significativas no reflejan necesariamente efectos clínicos. Por ejemplo, la disminución de colesterol total en pacientes normocolesterolémicas, de bajo riesgo, sin enfermedad cardiovascular, nunca ha demostrado reducción del riesgo cardiovascular, mientras que el efecto sobre el LDL-C puede ser relevante. El incremento de 12 mg/dL en triglicéridos, en mujeres con triglicéridos basales normales, no significa hipertrigliceridemia ni causa cambios en los perfiles de coagulación. Aunque se detectaron pequeñas diferencias entre los tratamientos, el impacto metabólico general de relevancia clínica de los diferentes progestágenos probados en el estudio PEPI, debe ser considerado similar.

Debido al primer paso hepático, la progesterona micronizada tiene el mismo impacto metabólico que las progestinas no androgénicas, tales como la medroxiprogesterona y el acetato de ciproterona⁶. La administración transvaginal de progesterona, no afecta los cambios metabólicos inducidos por la terapia de reemplazo estrogénica y debe, por lo tanto ser considerada como la única forma de administración de una progestina metabólicamente neutral. Las progestinas androgénicas como el acetato de noretisterona, tienen mayor efecto negativo sobre el perfil lipídico.

En los últimos años ha habido interés en la asociación de antilipemiantes y TRH oral para el tratamiento de la hiperlipidemia en mujeres menopáusicas. La combinación de esas dos terapias, es más efectiva que cada una de ellas individualmente, en la reducción del colesterol y los triglicéridos, en mujeres dislipidémicas. Varios estudios han evaluado la terapia de reemplazo estrógenos progestágenos y estatinas en mujeres hipercolesterolémicas. Daling y col. y Sbarouni y col, compararon el efecto de simvastatina y TRH con ECE (0.625 mg/día) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día) en mujeres menopáusicas hipercolesterolémicas y encontraron que mientras la simvastatina fue más efectiva en la reducción del colesterol total y el LDL-C, no tenía efecto sobre la Lp(a), la cual a su vez fue reducida en un 30% por la TRH⁸⁻⁹.

Davidson y col., compararon el efecto de la TRE con ECE (0.625 mg/día), pravastatina (20 mg/día) y estrógenos más la estatina en mujeres postmenopáusicas hipercolesterolémicas y encontraron que mientras la TRE fue tan efectiva como la pravastatina para aumentar la HDL-C, fue menos efectiva que la pravastatina en reducir LDL-C¹⁰. Es interesante que la asociación de TRE con estrógenos conjugados mas pravastatina, fue más efectiva que la pravastatina sola para reducir colesterol total, LDL-C y triglicéridos. Este último efecto fue de particular importancia porque, como se mencionó antes, los

estrógenos orales solos pueden inducir un ligero incremento en los triglicéridos totales. Herrington y col., han evaluado el efecto de pravastatin y TRH con ECE y acetato de medroxiprogesterona, sobre los lípidos plasmáticos y la función endotelial en mujeres hipercolesterolémicas y encontraron que la pravastatina sola fue más efectiva en reducir el colesterol total y el LDL-C y que la TRH fue más efectiva en restaurar la función endotelial, pero que las dos terapias combinadas fueron mejores que las dos terapias solas para bajar el colesterol y el LDL-C plasmáticos, incrementar el HDL-C y mejorar la función endotelial¹¹.

Nuestro grupo recientemente informó que la asociación de atorvastatina con estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona o valerato de estradiol y acetato de ciproterona, es más efectiva que la atorvastatina sola o en combinación con estradiol y acetato de noretisterona, en cuanto a la disminución de Lp(a), colesterol total y LDL-C en mujeres menopáusicas con hipercolesterolemia severa.

De los estudios anteriores, parece claro que la terapia combinada de estatinas con estrógenos orales (solos o en asociación con progestinas no androgénicas) es la terapia más efectiva para el tratamiento de hipercolesterolemia en la mujer menopáusica.

Progestinas y arterioesclerosis coronaria

Son bien conocidos los efectos vasodilatadores y antiaterogénicos de los estrógenos sobre las paredes arteriales sanas y enfermas. Los estrógenos reducen la progresión de la arterioesclerosis coronaria en animales y en humanos y administrados, ya sea en forma aguda o crónica, pueden bloquear la vasoconstricción inducida por acetilcolina en animales y en humanos. Cuando se administran progestinas en combinación con estrógenos, se puede interferir en este efecto de los estrógenos.

Adams y col., evaluaron el efecto de la TRE sola o con progestinas en monas ovariectomizadas, alimentadas con una dieta antiaterogénica y encontraron que el 17 β estradiol¹². Es importante puntualizar que el efecto de las progestinas sobre las arterias de primates no humanos, pueden afectarse por vías metabólicas diferentes de las presentes en las arterias de los humanos. Por lo tanto los efectos de las progestinas sobre la función vascular y la arterioesclerosis, no se pueden extrapolar del todo a los humanos.

Recientemente, Herrington, comparó en un estudio controlado, con placebo, el efecto de la TRH con ECE solos o en combinación con acetato de medroxiprogesterona, (AMP), sobre la progresión de la arterioesclerosis coronaria en mujeres normocolesterolémicas con enfermedad arterial coronaria probada (estudio ERA). Después de 3.2 años de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en el promedio de estenosis arterial coronaria en mujeres asignadas al grupo de terapia activa o al de placebo¹³. Este

elegante estudio, mostró que ni la TRE ni las estatinas (usadas ampliamente en el grupo placebo) reducen la progresión de la enfermedad arterial coronaria en mujeres menopáusicas, cuando la placa coronaria arteriosclerótica está bien formada y causa estrechamiento significativo de los vasos coronarios.

Desde el punto de vista preventivo, es más importante hacerlo con la formación y la progresión de pequeñas placas que esperar la reducción de tamaño en las placas arterioscleróticas. La evaluación del grosor de las placas íntima y media, puede ayudar a identificar estados iniciales de arterioesclerosis. Varios estudios han demostrado que la TRH, a largo plazo, reduce el grosor de la íntima-media en usuarias de hormonas, comparados con no usuarias, lo cual sugiere que la TRH puede ser efectiva para reducir la progresión de estados iniciales de arterioesclerosis. La importancia de la TRH para prevenir la arterioesclerosis todavía no está bien establecida y los resultados del estudio ERA no permiten sacar conclusiones sobre los efectos de la TRH en la prevención de la enfermedad coronaria, ya sea en la intervención primaria o secundaria.

Como en el estudio ERA, en la mayoría de los estudios para evaluar el efecto de la terapia estrógenos-progesterona sobre el grosor de la íntima-media de los vasos, se ha hecho usando acetato de medroxiprogesterona. Hasta este momento, no hay datos disponibles del efecto antiaterogénico de otras progestinas diferentes al acetato de medroxiprogesterona.

Progestinas y reactividad muscular

La progesterona y las progestinas tienen propiedades vasoactivas, las cuales, en parte, son mediadas por receptores de progesterona. Puesto que la expresión de los receptores de progesterona sobre la superficie celular es inducida por los estrógenos, resulta claro que la exposición a estrógenos puede afectar la respuesta del árbol vascular a las progestinas.

Varios estudios han evaluado el efecto de progesterona y progestinas sobre las arterias coronarias in vitro y han demostrado una acción relajante de las progestinas, endotelio independiente, con una diferencia mínima entre las diferentes sustancias. Miller y colaboradores investigaron la relajación arterial en segmentos de arterias coronarias de perras ovariectomizadas tratadas con estrógenos, progesterona y estrógenos más progesterona¹⁴. La respuesta, en cuanto a relajación arterial, fue igual en las arterias coronarias de aquellos animales que recibieron estrógenos y en los que recibieron progesterona; sin embargo, fue mínima en las que recibieron la terapia combinada. Por lo tanto, parece que in vitro, hay poco o ningún efecto adverso de la progesterona o progestinas, sobre la función vascular.

Experimentos en animales in vivo, han sugerido que las progestinas sintéticas pueden antagonizar el efecto vasodila-

tador de los estrógenos. Williams y col., han evaluado el efecto separado y combinado de los ECE y la medroxiprogesterona en la respuesta coronaria en monas arterioscleróticas¹⁵. La exposición a estrógenos incrementa la respuesta vasodilatadora de las coronarias y la reserva del flujo sanguíneo, mientras que la coadministración de acetato de medroxiprogesterona resulta en una reducción de 50% en la respuesta vasodilatadora. Sin embargo, por las razones mencionadas anteriormente, el efecto de las progestinas sintéticas en experimentos animales no se puede proyectar totalmente a los humanos, puesto que las vías metabólicas son diferentes.

En humanos, las diferentes progestinas y los diferentes regímenes terapéuticos pueden tener diferentes efectos sobre la reactividad vascular. Puesto que los estrógenos inducen protección de receptores de progesterona, las progestinas administradas en un régimen cíclico, teóricamente, tendrían una acción vascular más desfavorable, mientras que los regímenes combinados continuos reducirían el potencial adverso de las progestinas. Se ha informado que las progestinas androgénicas reducen el efecto benéfico de los estrógenos sobre el índice de pulsatilidad, mas que la progesterona y otras progestinas menos androgénicas como el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de ciproterona. Hallazgos similares se han dado en estudios de rigidez de la arteria carótida¹⁶.

Nuestro grupo, recientemente reportó el efecto de la combinación de acetato de ciproterona y valerato de estradiol, sobre la función endotelial en 20 mujeres postmenopáusicas con riesgo cardiovascular aumentado. El valerato de estradiol aumenta significativamente el flujo mediado por la dilatación de la arteria braquial comparado con la línea de base y este efecto no fue alterado cuando se agregó acetato de ciproterona, lo cual sugiere que el acetato de ciproterona no reduce el efecto vascular benéfico de los estrógenos. Hallazgos similares han sido obtenidos usando ECE y acetato de medroxiprogesterona combinado continuo.

Nosotros, hemos evaluado el efecto de dos diferentes regímenes de TRH sobre la función endotelial y la resistencia vascular del antebrazo en mujeres menopáusicas con hipertensión grado I cuya tensión arterial había sido bien controlada con el uso de diuréticos. Los pacientes entraron a un estudio doble ciego, simple, cruzado, evaluando los efectos de TRH combinada continua con ECE mas acetato de medroxiprogesterona, en un grupo, y 17 b estradiol más acetato de noretisterona, en otro. Comparado con la línea de base, ECE mas AMP causa una reducción marginal de la presión sanguínea, mientras que la asociación de 17 b estradiol más acetato de noretisterona, incrementa los valores de la presión sanguínea. Se notó una diferencia significativa en la presión sistólica entre las dos fases de tratamiento. La función endotelial se mejora con ECE mas AMP, mientras que fue afectada negativamente por el 17b estradiol más acetato de noretisterona. Los cambios de la presión sanguínea observados durante la terapia hormonal fueron principalmente atribuidos al efecto de los dos regímenes hormonales sobre la resistencia vascular.

lar en el antebrazo. Indudablemente, mientras la resistencia vascular fue reducida en el grupo ECE mas AMP, en el grupo de 17 b más acetato de noretisterona, aumentó.

Esos datos muestran que diferentes tratamientos estrógenos-progestágenos tienen diferentes efectos sobre la presión sanguínea y sobre la reactividad vascular. La adición de progestinas más androgénicas a los estrógenos, parece afectar negativamente la resistencia vascular periférica. Es posible que algunos efectos observados sean dosis dependientes y que dosis más bajas de progestinas androgénicas pueden tener un efecto vascular neutro.

Una selección cuidadosa del tipo de progestina y de la dosis cuando se adiciona a los estrógenos, parece ser crucial para preservar o posiblemente aumentar, los efectos vasculares benéficos de los estrógenos. Esos efectos pueden ser de relevancia clínica para aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular o aquellos con un aumento de la reactividad vascular tales como los del fenómeno de Reynaud, migraña, angina vaso espástica y síndrome X.

Efecto de las progestinas sobre el dolor precordial y la isquemia del miocardio

En los últimos años, ha sido evidente que los estrógenos poseen propiedades antiisquémicas y antianginosas. Nosotros hemos demostrado que la administración aguda y crónica de 17 b estradiol mejora la isquemia del miocardio inducida por el ejercicio en pacientes menopáusicas con enfermedad arterial coronaria y mejoran el dolor precordial en mujeres con angina y arteriogramas coronarios normales. La pregunta que surge es si estos efectos benéficos de los estrógenos pueden ser afectados por la adición de progestinas.

Nosotros, también hemos demostrado que la adición de acetato de noretisterona bloquea las propiedades antianginosas del 17 b estradiol en pacientes con síndrome X y pueden aún empeorar los síntomas en esos pacientes¹⁷. Recientemente hemos reportado cómo la adición de progesterona (45 mg/día) o AMP (100mg/día) al 17 b estradiol no agravó la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio en 18 mujeres posmenopáusicas con enfermedad arterial coronaria. No se encontraron diferencias entre la línea de base y la administración de 17 b estradiol mas AMP en tiempo de depresión de 1 mm del segmento ST o tiempo de ejercicio, mientras la progesterona vaginal, posteriormente mejoraba ambos parámetros.

El presente estudio demuestra que en pacientes menopáusicas con enfermedad vascular coronaria, la adición cíclica de progesterona natural a la TRE aumenta los beneficios de la terapia estrogénica sobre la isquemia del miocardio inducida por el ejercicio, mientras que la adición de acetato de medroxiprogesterona cíclica, no tiene ese efecto benéfico. Más recientemente hemos mostrado que, en pacientes quienes

reciben terapia de reemplazo con estrógenos conjugados equinos, cuando se agrega acetato de medroxiprogesterona continua, mejora la acción del ejercicio, más que con el régimen cíclico. Por lo tanto, parece que en pacientes con enfermedad cardiovascular demostrada y en aquellas con riesgo cardiovascular aumentado, son preferibles las progestinas menos androgénicas, administradas en un esquema combinado continuo. Aunque algunos estudios han demostrado que la progesterona administrada por vía vaginal aumenta los efectos benéficos de los estrógenos, esos datos no pueden ser trasladados a la progesterona micronizada, puesto que ésta última tiene un paso importante por el hígado.

Efecto del uso de los estrógenos y las progestinas sobre el riesgo de la enfermedad cardiovascular

Hay amplia evidencia, la cual sugiere que la TRE después de la menopausia puede proveer protección contra la enfermedad cardíaca y posiblemente, contra la enfermedad vascular cerebral. El beneficio más sustancial, es la reducción de 35-50% en la mortalidad y morbilidad cardiovascular, observado en las usuarias actuales de estrógenos. Pocos estudios epidemiológicos han investigado el efecto de la adición de progesterona a la terapia de estrógenos, sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Nachtingall y col., reportaron 68% de reducción en el riesgo de infarto del miocardio en mujeres con estrógenos y progesterona cíclica, comparada con mujeres quienes recibieron placebo¹⁸. Falkeborn y col., encontraron que en mujeres en quienes se había prescrito una combinación de estrógenos-progesterona, tenían una reducción de 50% en el riesgo de infarto del miocardio, comparado con las mujeres de la población general, mientras que la reducción del riesgo en mujeres que recibieron solo estrógenos, fue 26%¹⁹. De manera similar, Patí y col., reportaron una reducción en el riesgo de infarto del miocardio en mujeres recibiendo estrógenos solos (RR 0.69) o estrógenos-progesterona combinados (RR 0.68), comparadas con no usuarias²⁰. El reporte de un seguimiento de 16 años en 59.337 mujeres incluidas en el estudio de las enfermeras de Boston, sugiere que aquellas quienes corrientemente tomaron estrógenos y progestinas (más comúnmente acetato de medroxiprogesterona) tenían una reducción significativa de su riesgo de enfermedad cardíaca⁵. En este estudio, se encontró que las mujeres que tomaron estrógenos con progestinas tenían una reducción de 61% en el riesgo de un evento coronario mayor, comparado con mujeres que nunca usaron terapia de reemplazo hormonal. Estos resultados fueron confirmados por el reporte de 20 años de seguimiento del mismo estudio, mostrando consistentemente, un efecto cardioprotector de la TRH. Basados en esos resultados, parece concebible decir que el riesgo de eventos coronarios mayores es sustancialmente reducido por la TRH combinada y que las progestinas no disminuyen el efecto cardioprotector de los estrógenos. Todos estos estudios han sido realizados en mujeres sanas y por lo tanto el efecto de la adición de progestinas a los estró-

genos en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular puede ser diferente debido a los efectos de las progestinas sobre el perfil lipídico y las funciones vasculares.

Los resultados del estudio HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study) adicionaron datos críticos sobre el efecto de la TRH para prevención secundaria en mujeres con enfermedad arterial coronaria²¹. La finalidad del estudio fue evaluar si el tratamiento diario con ECE (0.625 mg) y AMP (2.5 mg) podían reducir los eventos coronarios en mujeres con enfermedad arterial coronaria esta blecida. El estudio, el cual incluyó 2763 mujeres posmenopáusicas con edad promedio de 66.7 años no mostró ningún efecto protector de la TRH con relación a eventos cardiovasculares en mujeres con enfermedad arterial coronaria, seguida de un posible incremento en la incidencia de eventos coronarios agudos durante el primer año de la terapia hormonal. En general, hubo 172 infartos del miocardio en el grupo tratado con hormonas y 176 en el grupo placebo, con un aumento de la incidencia (análisis post - hoc) de eventos en el grupo de hormonas durante el primer año y una clara tendencia de disminución de eventos cardíacos con el tratamiento después de dos años. El estudio confirmó el aumento de incidencia de trombosis venosa profunda con el uso de TRH, aunque no se observó diferencia alguna en el número de eventos tromboembólicos. Los autores concluyeron que la terapia combinada estrógenos-progestinas no reduce el riesgo de eventos coronarios en mujeres postmenopáusicas con enfermedad arterial coronaria restablecida, pero que la continuación del uso en mujeres que ya están tomando esta terapia, podría ser benéfica.

El estudio, sin embargo, adolece de varios problemas metodológicos y estadísticos, los cuales hacen difícil su interpretación y sus conclusiones no muy útiles para la práctica clínica. El primer problema con el estudio, es la relativa avanzada edad de la población incluida (67.5 años). No es común iniciar con TRH en mujeres a esta edad. La preocupación con el estudio, es que aún siendo realizado en una población relativamente grande, no tiene suficiente poder estadístico para detectar diferencias significativas entre los pacientes asignados a terapia de reemplazo o placebo. El tamaño de la muestras fue determinado por cálculos de poder basados en suposiciones, las cuales resultaron posteriormente erróneas. Indudablemente, el tamaño de la muestra del estudio fue calculado sobre la base de una tasa de eventos de un 5% anual en el grupo placebo, mientras que la tasa de eventos observada en este grupo fue de 3.3%, lo cual hace insuficientes los estimados estadísticos, puesto que con tal tasa de eventos, el tamaño de la muestra debería haber sido por lo menos el doble de la del estudio. Otro problema importante es la relativamente corta duración del estudio. Según el protocolo, la duración estimada del estudio debería ser 4.75 años, mientras el estudio fue interrumpido, sin una clara explicación, a los 4.1 años, cuando había una clara tendencia hacia la reducción en eventos cardíacos en el grupo con tratamiento hormonal. Si el estudio hubiera continuado hasta la duración

planeada, hubiera probablemente mostrado una reducción en la ocurrencia de eventos coronarios en los pacientes con tratamiento hormonal. El aumento de eventos cardiovasculares reportados durante el primer año en el grupo de tratamiento hormonal no tiene relevancia, puesto que fue un análisis post hoc y el estudio no fue diseñado para detectar ese efecto. Además, este aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares durante el primer año, puede ser atribuido más a una muy baja tasa de eventos en el grupo placebo que a un aumento de la incidencia en el grupo de terapia hormonal. Informes recientes de los investigadores del grupo HERS sugieren que las mujeres que toman estatinas al comienzo del estudio, no muestran ningún aumento en eventos cardiovasculares durante el primer año de la terapia, sugiriendo que en mujeres bajo TRH las estatinas pueden ser administradas con confianza.

Se necesitan estudios posteriores para evaluar el efecto de la TRH sobre el pronóstico cardiovascular. Afortunadamente otros estudios aleatorizados evaluarán el efecto de la terapia de estrógenos y estrógenos-progestinas sobre eventos cardiovasculares en mujeres menopáusicas. Hasta tanto esos estudios no se completen no podremos ver la TRH con entusiasmo pero tampoco con temor.

Conclusiones

Los datos disponibles hasta este momento sobre el efecto cardiovascular de las progestinas sugieren que el efecto de la adición de progestinas a la TRE, puede ser diferente, dependiendo del tipo, la dosis y la ruta de administración de la progestina. Algunas progestinas pueden antagonizar el efecto favorable de los estrógenos. Además el esquema de administración (continuo o cíclico) puede influir en el efecto cardiovascular de las hormonas y es, por lo tanto, posible que hormonas similares tengan diferentes efectos, de acuerdo con el esquema de administración.

Mientras que en las mujeres menopáusicas sin riesgo, para eventos coronarios se puede administrar con confianza cualquier progestina, en las mujeres menopáusicas a riesgo de enfermedad arterial coronaria, las progestinas menos androgénicas y la progesterona natural, parecen ser los agentes de elección, si se quiere evitar un efecto perjudicial de las progestinas androgénicas.

Bibliografía

1. Bush TI, Barret-Connor E, Cowan LD. Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women: results from Lipid Research Clinics Program Follow up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102 - 9.
2. Sarrel PM. How progestins compromise the cardioprotective effects of estrogens. *Menopause* 1995; 2: 187 - 190.

3. Bush TL, Miller VT. Effects of pharmacologic agents used during menopause: impact on lipids and lipoproteins. In Mishell D Jr, ed. *Menopause: physiology and pharmacology*. Chicago: Year Book Medical, 1986; 187 - 208.
4. Grodstein F, Stampfer MJ. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1995; 88: 199 - 210.
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453 - 461.
6. Rosano GMC, Panina G. Oestrogens and the heart. *Therapie* 1999; 54: 381 - 385.
7. The postmenopausal estrogen/progestin intervention trial Writing Group. Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199 - 208.
8. Darling GM, McCloud PL, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 595 - 601.
9. Sabrouni E, Kiriakides ZS, Kremastinos DT. The effect of hormone replacement therapy alone or in combination with simvastatin on plasma lipids of hypercholesterolemic postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1244 - 50.
10. Cavidson M., Testolin LM., Maki KC, von Duvillard S, Drennan K. A comparison of estrogen replacement, pravastatin and combined treatment for the management of the hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Arch Inter Med* 1997; 157: 1186 - 1192.
11. Herrington DM, Werbel BL, Riley, Pusser BE, Morgan TM. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* Jun 1999; 33(7): 2030 - 7.
12. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17 β estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051 - 1057.
13. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effect of estrogen replacement on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(8): 522 - 9.
14. Miller VM, Vanoutte PM. Progesterone and modulation of endothelium-dependent responses in canine coronary artery. *Am J Physiol* 1991; 261:R1022-1027.
15. Adams MR, Register TC, Wagner JD, Williams JK. Effects of estrogens and progestins on the pathogenesis of atherosclerosis in non human primates. In: Forte TMed. *Hormonal, metabolic and cellular influences on cardiovascular disease in women*. Futura Publishing Company, Inc - New York 1997: 39 - 53.
16. Penotti M, Nencioti T, Gabrielli L, et al. Blood flow variations in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1226 - 1232.
17. Rosano GMC, Peters NS, Lefroy D, Lindsay D, Sarrel PM, Collins P, Poole-Wilson P. 17 β estradiol lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1500 - 1505.
18. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74 - 79.