

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN PREVENCION CARDIOVASCULAR

¿DONDE ESTAMOS PARADOS?

JORGE LERMAN¹, NESTOR SISELES²¹División Cardiología y ²División Ginecología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Durante su edad fértil, la mujer sufre una incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (particularmente infarto de miocardio) significativamente inferior a la del hombre. Este beneficio desaparece progresivamente luego de la menopausia, hasta equilibrarse luego de la sexta década de la vida. Estudios experimentales en modelos animales y humanos sugirieron la existencia de mecanismos fisiológicos por los cuales los estrógenos podrían ser los responsables de esta protección cardiovascular, y análisis retrospectivos de estudios clínicos mostraron que las mujeres climatéricas que habían consumido terapia hormonal de reemplazo (THR) sufrían menos eventos cardiovasculares. Estas observaciones estimularon la ejecución de numerosos ensayos clínicos prospectivos aleatorizados (algunos de gran envergadura) en mujeres climatéricas, destinados a probar la hipótesis de que la THR podría prevenir eventos cardiovasculares graves en esa población. La hipótesis no pudo probarse, ya que en ninguno de esos ensayos la THR fue efectiva, y en algunos casos incluso fue en ciertos aspectos perjudicial. Existen cuestionamientos de orden metodológico que tienen que ver con el diseño de dichos ensayos prospectivos, fundamentalmente la edad de las pacientes incluidas y el momento del inicio de la THR. Existen también razones biológicas que pueden explicar la mencionada contradicción. Una nueva hipótesis, basada asimismo en observaciones experimentales y clínicas, se orienta hacia la posibilidad de que el inicio de la THR en mujeres más jóvenes y más precozmente luego de la menopausia, podría mostrar diferentes resultados.

Palabras clave: terapia hormonal de reemplazo, prevención cardiovascular, menopausia

Abstract *Hormone replacement therapy and cardiovascular prevention. Where are we now?* During their fertile period women suffer significantly less atherosclerotic cardiovascular disease (particularly myocardial infarction) than men. This benefit progressively disappears after menopause, to equalize after the sixth decade of life. Experimental studies in animal and human models demonstrated the existence of physiological mechanisms suggesting that estrogens could be responsible for this cardiovascular protection, and retrospective analysis of clinical studies showed that post menopausal women who had used hormonal replacement therapy (HRT) suffered less cardiovascular events. These observations stimulated the execution of several prospective, randomized clinical trials (some of them with a large number of patients and prolonged follow-up) in post menopausal women, with the aim of proving the hypothesis that HRT could prevent major cardiovascular events. Such hypothesis could not be demonstrated in any of those studies because HRT was not beneficial, and in several cases it was even deleterious in some aspects. Criticism has arisen over some of the methodological aspects of those prospective trials, basically regarding the age of the included patients and the timing of the beginning of HRT. There are also biological reasons that can explain the contradiction. A new hypothesis, also based on experimental and clinical observations, suggests the possibility that beginning HRT in younger women and earlier after menopause could yield different results.

Key words: hormone replacement therapy, cardiovascular prevention, menopause

Como en otros aspectos de las ciencias, en Medicina los conocimientos atraviesan distintas fases en función

de la evolución de las evidencias que se van acumulando a lo largo del tiempo. La terapia hormonal de reemplazo (THR) en prevención cardiovascular constituye un claro ejemplo del dinamismo que atravesó este tema, y su impacto en la práctica clínica. En la presente revisión, se analizará la serie de etapas que se sucedieron abarcando el pasado, el presente y el futuro de este importante tema.

Recibido: 7-V-2007

Aceptado: 10-VIII-2007

Dirección postal: Dr. Jorge Lerman, Av. Santa Fé 2966, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4821-7294

e-mail: jlerman@fmed.uba.ar

Primera etapa: el entusiasmo

Fundamentos epidemiológicos

Durante su edad fértil, la incidencia de enfermedad cardiovascular en la mujer es muy inferior a la del hombre. Esta protección que posee el sexo femenino en esa etapa de la vida es aún más notable respecto de la cardiopatía isquémica, particularmente en el infarto de miocardio¹. Luego de la menopausia, estas proporciones cambian sustancialmente, dado que las diferencias se reducen en forma progresiva para equilibrarse a partir de la sexta década de la vida. Desde el punto de vista epidemiológico se considera que en la mujer la cardiopatía isquémica aparece 10 años después y el infarto de miocardio lo hace 20 años más tarde que en el hombre². La menopausia precoz (quirúrgica o no) también aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica³, lo que sugiere que el aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular en el climaterio no es consecuencia del envejecimiento, sino de la carencia de hormonas femeninas desencadenada por la interrupción de la función ovárica.

Fundamentos fisiológicos

Las observaciones epidemiológicas descritas sugirieron que podrían existir mecanismos fisiológicos relacionados con las hormonas ováricas determinantes de la llamativa protección cardiovascular presente en las mujeres durante su período fértil, y los estrógenos fueron las hormonas que recibieron la mayor atención en ese sentido. Tanto en modelos animales⁴ como humanos⁵ está probado que los estrógenos mejoran la función endotelial, ya que producen vasodilatación endotelio dependiente (es decir a través de la estimulación de la producción de óxido nítrico). Este es un efecto rápido "no genómico", que se concreta en minutos⁶. El efecto antioxidante de los estrógenos es otro de los mecanismos que intervenirían en su acción beneficiosa a nivel vascular⁷. Los principales efectos "genómicos" (de desarrollo más lento) son reducción del colesterol total y del colesterol LDL, reducción del fibrinógeno y elevación del colesterol HDL⁸. En contraposición, se sabe también que tienen otros efectos colaterales, como elevación de los triglicéridos⁸, aumento de marcadores inflamatorios⁹ e incremento de algunos factores de la coagulación, lo que explicaría el aumento de eventos tromboembólicos venosos¹⁰.

Fundamentos clínicos

Cerca de 30 ensayos clínicos, algunos prospectivos de tipo cohorte y otros retrospectivos de tipo caso-control, analizaron la relación entre el empleo de THR en el climaterio y el riesgo de padecer cardiopatía isquémica. La

amplia mayoría de estos estudios mostraron que el grupo que recibió THR se benefició con reducciones del riesgo de infarto de miocardio o muerte que oscilaron entre el 20 y el 80%, diferencias que fueron estadísticamente significativas en muchos de los casos¹¹. Entre ellos figuran un primer informe de la población de Framingham¹² y el extenso estudio de las enfermeras de EE.UU. (*Nurses Health Study*)¹³, que siguió durante 10 años a más de 48 000 mujeres post menopáusicas entre 30 y 63 años de edad, y comprobó una reducción del riesgo cardiovascular del 44%. En un meta-análisis que abarcó todos los estudios de cohorte y caso-control publicados, se estableció que la THR determinaba una reducción del riesgo a la mitad¹⁴, cifra muy similar a la del estudio de las enfermeras. Otros estudios exploraron el efecto de la THR sobre el desarrollo de arteriopatía coronaria. De acuerdo a un diseño caso-control, en el que la variable clasificadora fue la presencia o no de lesiones obstructivas en la cinecoronariografía, se demostró que las pacientes que habían recibido THR tenían una reducción de hasta el 50% de la probabilidad de padecer dichas lesiones¹⁵.

De acuerdo a los resultados de dichos estudios, parecería que la THR provoca una sustancial reducción de la morbilidad-mortalidad cardiovascular en mujeres post menopáusicas, si bien es cierto que dichos ensayos fueron de tipo observacional, de cohorte o caso-control, con las conocidas limitaciones que posee dicha clase de estudios. Debe recordarse que otra limitación de la THR está dada por los efectos adversos oncogénicos. Los estrógenos administrados sin oposición de progestágenos aumentan la incidencia de cáncer uterino y sangrado vaginal. También se ha notificado aumento de riesgo de trombosis venosa profunda y de litiasis biliar. Estos hechos aumentan la controversia acerca del real beneficio global derivado de la THR. La combinación con progestágenos reduce el riesgo de carcinoma endometrial y de sangrado uterino, aunque paralelamente dicha asociación atenúa los beneficios de los estrógenos sobre el perfil lipídico.

Segunda etapa: la desilusión

Los fundamentos epidemiológicos, fisiológicos y clínicos comentados estimularon el entusiasmo de grupos de investigadores y se diseñaron grandes ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos y randomizados destinados a probar la hipótesis de que la administración de THR a mujeres menopáusicas podría prolongar el período de protección cardiovascular y reducir la incidencia de eventos cardiovasculares mayores.

El primero de estos estudios que se conoció fue el *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) que comparó la THR contra placebo para prevención secundaria. Más de 2700 mujeres con una edad media

de 66.7 años portadoras de enfermedad coronaria, que tomaron una combinación de 0.625 mg de estrógenos conjugados equinos asociados a 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona, o placebo, fueron seguidas durante un promedio de 4 años. Durante los primeros 2 años del seguimiento se observó un aumento no significativo de los eventos cardiovasculares (infarto de miocardio no fatal y muerte) entre las mujeres que fueron tratadas activamente, aunque esta tendencia se invirtió en los últimos 2 años del estudio. El resultado final fue neutro y el análisis de los puntos finales secundarios mostró que en la rama THR incrementó la incidencia de tromboembolismo venoso y de litiasis biliar¹⁶. El aumento precoz observado en los eventos coronarios en el grupo tratado puede atribuirse a un efecto protrombótico inicial, que fue gradualmente compensado y finalmente revertido por el efecto beneficioso que poseen los estrógenos sobre la progresión de la aterosclerosis, actuando sobre las lipoproteínas y la función endotelial. Esta respuesta bifásica con tendencia a la mejoría tardía podría explicar el resultado beneficioso arrojado por los estudios observacionales que examinaron el efecto de la THR a largo plazo.

Otra importante experiencia fue la del *Womens' Health Initiative (WHI)*. Este fue un estudio de prevención primaria en el que se analizaron 2 grupos de pacientes: 16 608 mujeres postmenopáusicas de 50 a 79 años (edad media: 63.3 años) con útero intacto randomizadas a 0.625 mg de estrógenos conjugados equinos + 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona vs. placebo y 10 739 mujeres postmenopáusicas de edades similares con histerectomía previa randomizadas a 0.625 mg de estrógenos conjugados equinos vs. placebo. Los puntos finales primarios fueron cardiopatía isquémica (muerte cardiovascular, IAM) y cáncer de mama, además de otros criterios secundarios. El primer grupo, cuyo seguimiento estaba planeado a 8.5 años, debió ser interrumpido a los 5.2 años por haberse observado un significativo aumento del 22% de enfermedad cardiovascular y más del doble de tromboembolismo pulmonar luego del análisis multivariado en la rama activa¹⁷. El segundo grupo completó el período de seguimiento, pero también mostró tendencias a incremento de eventos cardiovasculares en la rama asignada a THR¹⁸. De todos modos, el aumento del riesgo absoluto observado para los puntos finales cardiovasculares duros en ambos estudios del WHI fue relativamente bajo (alrededor del 0.25%), por lo que el exceso de eventos registrado en las ramas activas no fue exageradamente alarmante.

Una serie de estudios exploraron diversos puntos finales clínicos y de imágenes, que sistemáticamente arrojaron resultados neutros o negativos para la THR. Estos fueron analizados por Herrington y col.¹⁹, y se presentan en la Tabla 1.

Posteriormente se publicó el estudio RUTH (*Raloxifene Use for The Heart*) que exploró la utilidad de un modulador

TABLA 1.— Ensayos que exploraron diversas estrategias de THR con puntos finales clínicos o de imágenes.

- PHASE. Prevención de eventos coronarios
- WEST. Prevención de accidente cerebrovascular
- PHOREA. Progresión de aterosclerosis carotídea
- ERA. Progresión angiográfica
- WELL-HART. Progresión angiográfica
- WAVE. Progresión angiográfica
- EAGAR. Oclusión de puente aorta coronario
- EPAT. Progresión de aterosclerosis carotídea

selectivo de los receptores estrogénicos en prevención cardiovascular²⁰. Se distribuyeron al azar 10 101 mujeres post menopáusicas de 67.5 años de edad media a 60 mg diarios de raloxifeno o placebo y al cabo de un seguimiento medio de 5.6 años no hubo diferencias en mortalidad coronaria, infarto de miocardio o síndromes coronarios agudos. Se observó un incremento del 44% de tromboembolismo pulmonar en la rama activa.

Razones de las divergencias

Las impactantes divergencias observadas entre los resultados esperados y los realmente observados originaron una amplia polémica y diversos argumentos para analizar racionalmente esta contradicción. Las razones de estas discrepancias tienen aspectos de tipo metodológico y biológico²¹.

Aspectos metodológicos

Los estudios retrospectivos adolecen de sesgos ampliamente conocidos. En esos estudios, es factible que las mujeres que recibieron THR y la mantuvieron a través del tiempo hayan sido personas con mayor inclinación a adherirse más firmemente a las indicaciones médicas. Por lo tanto, cabe suponer que su conducta frente a las medidas preventivas en general debió ser más disciplinada. El tema de la adherencia a las indicaciones médicas es de gran importancia aun en pacientes tomando placebo. En algunos estudios randomizados se comprobó que al analizar la evolución de pacientes asignados a la rama placebo, aquellos que lo tomaron continuamente tuvieron menor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular que los que no lo hicieron de una manera tan regular²². En análisis posteriores se observó que las mujeres que consumieron estrógenos eran más frecuentemente de raza blanca, con mayor nivel de educación, de clase sociocultural más elevada, más delgadas y con menores factores de riesgo cardiovascular; es decir, con menor riesgo de contraer ECV, que las que no lo hicieron²³.

Aspectos biológicos

a) *Vía de administración y dosis:* En la gran mayoría de los estudios aleatorizados se empleó la vía oral y en dosis superiores a las empleadas en la práctica²⁴. El primer pasaje hepático determina que distintas enzimas actúen sobre el estrógeno originando metabolitos de escasa o nula actividad, por lo cual se hace necesario obtener sustancias que resistan la acción de estas enzimas, o bien utilizar dosis que sobrepasen la capacidad de depuración de las mismas. El uso de concentraciones elevadas de estrógenos determina la llegada masiva de los mismos a los hepatocitos produciendo una intensa actividad enzimática y modificaciones metabólicas²⁵⁻²⁷. Una de las más importantes es la síntesis de estrona, un metabolito que ejerce los mencionados efectos deletéreos sobre el metabolismo lipoproteico. En la práctica clínica es habitual el empleo de la vía transdérmica al prescribir THR, como probablemente se haya efectuado en muchas de las pacientes estudiadas en los estudios no randomizados²⁵.

b) *Régimen hormonal:* Una gran proporción de las mujeres que participaron de los estudios no aleatorizados utilizaron regímenes periódicos (14 días por mes) lo que se parece más al ciclo natural, en contraposición al régimen diario de los ensayos aleatorizados²⁸.

c) *Razones para la indicación de la THR:* En los estudios no aleatorizados, las causas más frecuentes de la indicación de THR fueron los síntomas climatéricos vasomotores^{29, 30}, y no la prevención cardiovascular. Los síntomas climatéricos ocurren precozmente luego de la menopausia, por lo que la THR en estos casos se inicia en mujeres más jóvenes que las incluidas en los ensayos clínicos randomizados. Por otra parte, podría especularse que la presencia de síntomas vasomotores representa la respuesta de vasos sanguíneos con función endotelial normal (sin aterosclerosis) a la supresión de estrógenos.

d) *Edad de comienzo:* En ensayos como el *Nurses Health Study*¹³, la gran mayoría de las pacientes comenzaron a consumir THR no más de 2 años después de la menopausia, contrastando con la edad media de las pacientes del HERS (67 años)¹⁶ y del WHI (63 años)^{17, 18}. Además, en estos últimos estudios el inicio del tratamiento promedió los 6 años luego de la menopausia. Sería razonable aceptar que los estrógenos podrían actuar beneficiosamente en una fase precoz del desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, cuando la disfunción endotelial no es muy grave y ejercer de esa manera su efecto protector. En presencia de vasos afectados por placas maduras y más evolucionadas, sería muy improbable que estas lesiones avanzadas pudieran mejorar. Herrington y col. examinaron este aspecto mediante la respuesta vasodilatadora mediada por flujo en arteria

braquial de mujeres post menopáusicas. En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, la respuesta vasodilatadora mediada por flujo fue equivalente en mujeres con y sin THR, mientras que en pacientes sin dicha enfermedad el uso de THR determina una respuesta 40% mejor que el control³¹.

Existen algunas interesantes experiencias en modelos animales llevadas a cabo por investigadores de la Universidad de Wake Forest, EE.UU., que podrían explicar los diferentes resultados que arroja la THR iniciada precoz o tardíamente. Cuando se trataron monas ovariectomizadas con dieta pro-aterogénica durante 24 meses (el equivalente de 6 años de vida humana) y luego con una dieta anti-aterogénica durante otros 30 meses, el agregado de THR durante este último período no arrojó ninguna diferencia en el tamaño del área de las placas de ateroma coronario³². En otra experiencia se administró una dieta pro-aterogénica a monas pre-menopáusicas durante 26 meses para inducir aterosclerosis, luego se les extirpó los ovarios e inmediatamente se randomizó el grupo a THR o control y ambos grupos fueron seguidos durante otros 36 meses. En este caso, en el que la THR fue iniciada inmediatamente luego de la menopausia quirúrgica, el grupo tratado mostró una reducción del 50% en el área de las placas de ateroma comparado con los animales del grupo control³³. Estos modelos experimentales pretenden reproducir en el laboratorio lo que debería ocurrir en seres humanos, ya sea en el contexto de ensayos clínicos randomizados o en la práctica clínica o epidemiológica. El primero de los ejemplos representaría los estudios HERS o WHI, en los que se inició la THR en mujeres más maduras y varios años luego de la menopausia, mientras que el segundo reproduciría la práctica clínica o los estudios retrospectivos en los que la THR suele ser de inicio precoz.

En el mismo sentido, Rosenfeld y col. observaron el efecto de la administración de 17-beta estradiol o placebo administrado a ratones con aterosclerosis experimental. Los estrógenos no afectaron las lesiones ya establecidas en las arterias carótidas o la aorta, pero previnieron la iniciación de nuevas lesiones en la aorta abdominal y las arterias iliaca, femoral y poplítea. Asimismo, la administración de estrógenos no afectó la incidencia de hemorragia intra placa u otros accidentes agudos, pero redujo la frecuencia de estrías grasas. Estos datos sugieren que los estrógenos inhiben la iniciación de las lesiones ateroscleróticas, pero no modifican la progresión de las lesiones maduras ya establecidas o su inestabilidad³⁴.

Dos recientes sub análisis de los datos del WHI mostraron sugestivas observaciones que aportaron nuevas evidencias a la hipótesis del inicio precoz de la TRH. En uno de ellos se investigó si los efectos clínicos de la THR varían según la edad de las pacientes o los años luego

de la menopausia. Este estudio demostró que las mujeres que iniciaron la THR antes de los 60 años de edad o de los 10 años luego de la menopausia mostraron una tendencia a la reducción de los eventos coronarios agudos, mientras que a mayor edad o demora, el riesgo se incrementó progresivamente. Otra llamativa conclusión de este trabajo fue la significativa reducción del 30% en la mortalidad total entre las pacientes menores de 60 años asignadas al grupo THR³⁵. En la otra publicación se analizó a las 1 079 pacientes de la rama del WHI que comparó estrógenos conjugados equinos versus placebo y que tenían 50 a 59 años de edad. Este subgrupo fue estudiado mediante tomografía computada helicoidal, para cuantificar el calcio en las arterias coronarias como marcador surrogate de aterosclerosis coronaria. Al cabo de 7.4 años de seguimiento, las pacientes que recibieron estrógenos mostraron índices de calcificación significativamente inferiores que las del grupo placebo, luego de un análisis multivariado³⁶. Si bien estos datos no corresponden a objetivos pre establecidos (el WHI no consideró a priori la edad o el tiempo de inicio de THR luego de la menopausia como criterios de evaluación primarios), son observaciones que apuntan en la misma dirección que los estudios experimentales comentados³¹⁻³⁴. Los efectos de la THR sobre la cardiopatía coronaria pueden diferir según la edad de las pacientes o la demora en su indicación, lo cual permite su utilización sin mayores riesgos en los primeros años luego del climaterio.

e) *Tiempo de exposición*: El tiempo de exposición en HERS y WHI fue relativamente escaso (5-7 años) en comparación con los estudios observacionales, que duraron décadas. El escaso tiempo durante el cual fueron tratadas las pacientes en los estudios randomizados pudo ser insuficiente para demostrar efectos benéficos.

¿Se percibe una tercera etapa?

Los aspectos biológicos que se expusieron previamente, dieron lugar a algunas iniciativas orientadas a encarar el problema de la THR intentando eliminar algunos de los sesgos mencionados. Los principales problemas considerados en esta nueva etapa se refieren a la vía de administración, las dosis, la precocidad de la iniciación del comienzo del tratamiento y la edad de las pacientes incluidas.

La nueva hipótesis se basa en el hecho de que los estrógenos no fueron eficaces en los ensayos clínicos debido a que la vía oral está sujeta al primer pasaje hepático con las consecuentes transformaciones enzimáticas, las dosis pudieron no ser las adecuadas, la edad de comienzo del tratamiento relativamente avanzada y la latencia luego de la menopausia demasiado prolongada. Se sospecha que si la THR comenzara más precozmente y a una edad más temprana, los estrógenos podrían actuar más fisiológicamente manteniendo sin

solución de continuidad la protección cardiovascular y actuando en una pared arterial no demasiado enferma ni con gran transformación aterosclerótica.

Es indudable que planificar ensayos clínicos en pacientes con estas características (de bajo riesgo cardiovascular) constituiría una tarea de una enorme complejidad dado el elevado número de casos a incluir y el prolongado período de observación; costos de semejante estudio serían casi prohibitivos. Por lo tanto, en la actualidad existen en marcha estudios con puntos finales surrogantes (de imágenes), como el *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS), que incluye mujeres dentro de los 36 meses luego de la última menstruación, con distribución al azar para la administración de 50 µg de 17β estradiol transdérmico, 450 µg de estrógenos conjugados equinos o placebo, cuyo punto final será la progresión del espesor íntima media carotídea de la calcificación coronaria³⁷, y el *Early vs. Late Intervention Trial with Estrogen* (ELITE), que compara mujeres perimenopáusicas y otras con más de 6 años de menopausia, distribuidas al azar para la administración de 17β estradiol o placebo, cuyo punto final será la progresión del espesor de la íntima media carotídea mediante ultrasonido³⁸. La demostración de beneficios en estos eventuales estudios, constituiría indudablemente una evidencia sólida para cambiar el paradigma actual respecto del potencial beneficio de la THR precoz en las mujeres luego de su menopausia. Pero en el supuesto caso de que estos estudios con puntos finales de imágenes resultasen positivos, no justificaría todavía la recomendación masiva de la THR aun en la población mencionada. Sin embargo, alentaría a diseñar ensayos de más envergadura con puntos finales constituidos por eventos clínicos.

Consideraciones finales

1) Actualmente no hay evidencias a favor del uso de la THR para prevención cardiovascular primaria o secundaria. Más bien las hay en contra, particularmente en pacientes sexagenarias o mayores.

2) Si existiese la indicación de THR por síntomas climatéricos u osteoporosis puede prescribirse con confianza, en las mínimas dosis útiles y por el mínimo período de tiempo posible. Debe efectuarse un adecuado control de todos los factores de riesgo cardiovascular e implementarse medidas profilácticas de trombosis venosa profunda o tromboembolismo de pulmón en aquellas ocasiones en las que aumente el riesgo de aparición de esta entidad. Inclusive debería suspenderse transitoriamente la THR en casos de reposo prolongado en cama, traumatismos graves, cirugías mayores o viajes aéreos prolongados. No se aconseja su indicación en pacientes portadoras de cardiopatía isquémica o con antecedentes de enfermedad cerebro vascular.

3) Existe una tendencia creciente acerca de la probabilidad del beneficio del tratamiento con THR precoz en pacientes de 45 a 60 años, con placas de ateroma jóvenes, durante un número de años ajustado a la época de aparición más frecuente de los eventos cardiovasculares mayores, que se incrementan con el aumento de la edad.

Bibliografía

- Mosca L, Manson JAE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women. A statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 2468-82.
- Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 years follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-10.
- Williams JK, Adams MR, Klopfenstein S. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680-87.
- Herrington DM, Braden GA, Williams JK, Morgan TM. Endothelium-dependent coronary vasomotor responsiveness in postmenopausal women with and without estrogen therapy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 951-2.
- Mendelsohn ME, Karas RM. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
- Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343: 269-72.
- The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
- Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JAE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-6.
- Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1581-7.
- Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-7.
- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner R, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-9.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62.
- Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
- Sullivan JM, Zwaag RV, Lemp GF, et al. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-63.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
- Herrington DM, Klein KP. Randomized clinical trials of hormone replacement therapy for treatment or prevention of cardiovascular disease: a review of the findings. *Atherosclerosis* 2003; 166: 203-12.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
- Grodstein F, Clarkson TB, Manson JAE. Understanding the divergent data on postmenopausal therapy. *N Engl J Med* 2003; 348: 645-50.
- The Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the Coronary Drug Project. *N Engl J Med* 1980; 330: 1038-41.
- Barrett-Connor E, Wingard DL, Criqui MH. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s. *JAMA* 1989; 261: 2095-2100.
- Maas A, van der Schouw Y, Gobbe D, et al. Rise and fall of hormone therapy in postmenopausal women with cardiovascular disease. *Menopause* 2004; 11: 228-35.
- Adami S, Rossini M, Zamberlan N, et al. Long-term effects of transdermal and oral estrogen on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Maturitas* 1993; 17: 191-6.
- Berg G, Siseles N, Gonzalez AL, Contreras Ortiz O, Tempone A, Wikinski R. Higher values of hepatic lipase in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Menopause* 2001; 8: 51-7.
- Siseles N, Berg G, Gutiérrez P, Moggia S, Prada M. Hormone replacement therapy and lipid profile: effects of different routes of administration. In: Proceedings of the 8th World Congress of Gynecological Endocrinology, Florence, Italy, Dec 6-9, 2000. *Advances in Gynecological Endocrinology*. Ed. A. Genazzani and F. Petraglia 237-243, 2001.
- Mac Lennan AH, Sturdee DW. Towards safer women, safer doses, safer routes and safer timing of administration of safer menopausal therapies. *Climacteric* 2005; 8: 1-2.
- Mac Lennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. Nº CD002978. DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub2.
- Sturdee DW, Mac Lennan AH. Prevention of osteoporosis is still a valid aim for hormone therapy. *Climacteric* 2005; 8: 97-8.
- Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR, et al. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilation in older women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1955-61.
- Williams JK, Anthony MS, Honore EK et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 827-36.
- Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of post-

- menopausal progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 41-7.
34. Rosenfeld ME, Kauser K, Martin-McNulty B, Polinsky P, Schwartz SM, Rubanyi GM. Estrogen inhibits the initiation of fatty streaks throughout the vasculature but does not inhibit intra-plaque hemorrhage and the progression of established lesions in apolipoprotein E deficient mice. *Atherosclerosis* 2002; 164: 251-9.
 35. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
 36. Manson JAE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602
 37. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005; 8: 3-12.
 38. Hodis HN. ELITE: Early versus Late Intervention Trial with Estradiol. En: www.clinicaltrials.gov/show/NTC00114517. Consultado el 27/6/2007.

- - - -

[...] *El hombre no es nunca el primer hombre; comienza luego a existir sobre cierta altitud de pretérito amontonado. Este es el tesoro único del hombre, su privilegio y su señal. Y la riqueza menor de ese tesoro consiste en lo que de él parezca acertado y digno de conservarse: lo importante es la memoria de los errores, que nos permite no cometer los mismos siempre. El verdadero tesoro del hombre es el tesoro de sus errores, la larga experiencia vital decantada gota a gota en milenios. Por eso Nietzsche define al hombre superior como el ser "de la más larga memoria".*

José Ortega y Gasset (1880-1955)

La rebelión de las masas (1930). Prólogo para franceses (1937).
Buenos Aires: Orbis, 1983, p 32