

## Tratamiento hormonal sustitutivo en la prevención de cardiopatía isquémica en la menopausia

M. Caballero Sánchez<sup>a</sup>, E. Novo García<sup>b</sup> y M.J. Nadal Blanco<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad Docente de Guadalajara.

<sup>b</sup>Sección de Cardiología del Hospital General de Guadalajara.

La supresión hormonal asociada a la menopausia se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular, principalmente relacionado con alteraciones del perfil lipídico y metabolismo hidrocarbonado. Inicialmente la terapia hormonal sustitutiva parecía asociarse a una disminución de complicaciones coronarias, si bien estudios controlados más recientes no confirman este beneficio e incluso sugieren aumentar el riesgo coronario y de otras complicaciones tromboticas, así como cáncer de mama. El raloxifeno se presenta como una alternativa al modular selectivamente los receptores estrogénicos antagonizando sus efectos deletéreos en mama y útero, potenciando sus efectos beneficiosos óseos y cardiovasculares. Los primeros datos sugieren que mejora el pronóstico en mujeres de riesgo cardiovascular alto en torno al 40%, si bien son necesarios más estudios que confirmen el posible efecto beneficioso del raloxifeno.

*Palabras clave:* terapia hormonal sustitutiva, riesgo cardiovascular, raloxifeno.

### ¿CÓMO AFECTA EL DÉFICIT HORMONAL AL APARATO CARDIOVASCULAR?

La retirada de los estrógenos va a afectar de forma permanente a prácticamente todos los sistemas y aparatos del organismo femenino. Aunque estas alteraciones generalmente comienzan a notarse después de la menopausia, algunas se harán evidentes muchos años después de la misma, derivando en algunos casos en enfermedad, como en el caso de la osteoporosis posmenopáusica.

Se ha sugerido que los niveles estrogénicos correspondientes a la vida fértil de la mujer la protegen de enfermedad cardiovascular (ECV), y que la pérdida de estrógenos endógenos podría ser, al menos en parte, responsable del

rápido aumento de incidencia de enfermedad coronaria que se observa en la mujer posmenopáusica. En este sentido se ha observado que en las mujeres con menopausia temprana, bien natural o quirúrgica, el riesgo de morbilidad y de mortalidad por ECV está aumentado. Según datos del *Framingham Study*<sup>1</sup>, las mujeres posmenopáusicas tienen un riesgo doble de presentar enfermedad coronaria respecto a las premenopáusicas y un retraso en su aparición de 10 años respecto a los varones. Parece ser que los factores clásicos de riesgo de enfermedad coronaria, tabaquismo, hipertensión, diabetes, obesidad e hiperlipidemia, tienen en la mujer un mayor peso que en los varones a partir de la menopausia, ya que entonces se asociaría el déficit estrogénico, empeorando la situación. Todo lo anterior sugiere que también la menopausia, la deficiencia estrogénica, es un factor de riesgo para la ECV.

La causa más frecuente de ECV es la aterosclerosis y la menopausia se asocia con una serie de alteraciones que pueden favorecerla:

1) *Lípidos y lipoproteínas:* La relación entre estrógenos y perfil lipídico se basa en la observación de que en la posmenopausia se produce un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG), colesterol y colesterol ligado a lipoproteína de baja densidad (c-LDL) y una disminución de colesterol ligado a lipoproteína de alta densidad (c-HDL).

Los niveles normalmente elevados de estrógenos, durante la vida reproductiva, producen a nivel hepático un aumento del número y de la actividad de los receptores de apoproteínas B y E de c-LDL y restos de quilomicrones y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), promoviendo así su eliminación del plasma. Además, suprimen la actividad de la lipasa hepática, disminuyendo el catabolismo del c-HDL y por tanto aumentando su concentración sanguínea. Con la menopausia se produce un cambio desfavorable en el perfil lipídico. La deficiencia estrogénica dará lugar a una elevación de la concentración de colesterol y c-HDL, por estar disminuido su catabolismo, y a una disminución de HDL y c-HDL, producida tanto por estar disminuida la síntesis de apolipoproteína A1, que es esti-

Correspondencia: E. Novo García.  
Sección de Cardiología.  
Hospital General de Guadalajara.  
C/ Donantes de Sangre, s/n.  
19002 Guadalajara.

mulada por los estrógenos, como por el aumento de actividad de la lipasa hepática. El aumento de los TG parece deberse a la disminución de la eliminación posprandial de los TG, que es habitualmente favorecida por los estrógenos al aumentar la actividad de la lipoproteinlipasa periférica.

2) *Glucosa e insulina*: se ha observado que la menopausia se asocia con una menor respuesta pancreática a la glucosa y con un aumento plasmático de la insulina de vida media. Posteriormente se produce un aumento progresivo de la respuesta de la insulina a la glucosa plasmática, aumento que parece estar más relacionado con el número de años transcurridos desde el cese de la regla que con la edad cronológica de la mujer. Este aumento de la insulina se asocia con un aumento progresivo de la resistencia a la insulina y con una disminución también progresiva de su eliminación.

Se ha sugerido que el aumento de riesgo de diabetes observado en las mujeres de mediana edad podría deberse, al menos en parte, a esa disminución de la respuesta pancreática, mediada por los estrógenos, que se produce en la menopausia, y que el aumento progresivo de resistencia a la insulina podría deberse a una disminución de la sensibilidad, mediada por los estrógenos, a la insulina.

Por otro lado, el aumento y redistribución de la grasa corporal a nivel central también puede contribuir al aumento de resistencia a la insulina.

3) *Homeostasis y fibrinólisis*: los estrógenos parecen estar relacionados con la coagulación sanguínea y con ciertos factores de la coagulación y de la fibrinólisis. Además, parecen reducir tanto la capacidad de adhesión de las plaquetas como su actividad, esto último a través de aumentar la producción de prostaciclina. Después de la menopausia parece ser que se produce un aumento en la actividad de los factores de la coagulación VII, VIII y fibrinógeno y del inhibidor-1 del activador del plasminógeno y una disminución de la antitrombina III. Sin embargo, no se han observado diferencias clínicas significativas en cuanto a la coagulación y a la fibrinólisis entre mujeres pre y posmenopáusicas.

Además del efecto que los estrógenos tienen sobre los anteriores factores de riesgo de aterosclerosis, tienen un efecto directo sobre la pared arterial, inhibiendo la oxidación de LDL y el depósito de colesterol en la pared a partir del c-LDL y, por tanto, evitando los pasos iniciales de la aterosclerosis. Por otro lado, parecen tener un efecto positivo sobre el tono arterial, induciendo a nivel local vasodilatación. Entre los mecanismos propuestos para explicar este efecto podemos citar el aumento inducido por estos esteroides en la producción de óxido nítrico y de un factor relajante dependiente del endotelio. Sin embargo, no está claro el efecto que la menopausia tiene sobre la tensión arterial. Según una revisión reciente, en la mayoría de los estudios realizados sobre esta relación no se encontraron cambios significativos de la tensión arterial asociados a la menopausia, aunque sí asociados con la edad.

Según datos del estudio PEPI<sup>2</sup> el efecto beneficioso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) sobre los factores de riesgo se relaciona con el efecto estrogénico, si bien la aso-

ciación con progestágenos no elimina su efecto favorable disminuyendo el riesgo endometrial. Por ello es mejor usar la combinación en mujeres con útero intacto y en mujeres histerectomizadas estrógenos sin oposición. La experiencia ha caracterizado el riesgo no cardíaco de la THS, en la hiperplasia endometrial atípica, tromboembolia venosa (2-4 veces), un 40% de enfermedad biliar y en tratamientos crónicos de 5 a 10 años aumenta el riesgo de cáncer de mama 4 a 5 veces.

Sin embargo la verosimilitud biológica por sí sola únicamente genera hipótesis, pero no es una evidencia de cardioprotección. Explicaría el mito de que el riesgo coronario se dispara en las mujeres a partir de la menopausia; sin embargo, cuando se comparan las curvas de mortalidad específica por edad en varones y mujeres, se observa que existe un paralelismo total entre ambas curvas, y por tanto entre las tasas de mortalidad específica cardiovascular por edad. A lo largo de la vida, las tasas de mortalidad de las mujeres se mantienen siempre inferiores a las de los varones; esto permite afirmar que el incremento de riesgo de muerte por enfermedad coronaria en la mujer es debido, al igual que en el varón, a la edad, y no está ligado tan claramente con la menopausia.

El punto de inflexión se sitúa en torno a los 65 años en ambas curvas, alejado por tanto de la edad en que se produce la menopausia. Además, el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica (CI) sigue aumentando con la edad de forma paralela y aunque la diferencia entre ambos sexos disminuye paulatinamente nunca llega a desaparecer, de manera que a los 80 años la diferencia llega a ser hasta 8 veces superior a la detectada en torno a los 50 años. Estos mismos resultados obtienen Tunstall en el Reino Unido (1998)<sup>3</sup> y Mckinlay en EE.UU.<sup>4</sup>

Por ello, parecería que al contrario de lo que se creía tradicionalmente la prevención primaria de estos procesos con estrógenos no mejoraría las tasas de presentación, ya que su descenso fisiológico no se relaciona con su riesgo de aparición.

Con respecto a la prevención secundaria de CI con la utilización de estrógenos, en los resultados del ensayo clínico HERS<sup>5</sup> no se demuestra una disminución en el número de eventos coronarios en el grupo de intervención, y sin embargo aparece un incremento de enfermedad tromboembólica y enfermedad biliar en el primer año.

En general, los datos actuales no confirman la utilidad de la THS para la prevención primaria ni secundaria de los eventos cardiovasculares, aumenta el riesgo de carcinoma invasivo de mama, el tromboembolismo y el accidente vascular cerebral (AVC)<sup>27</sup> y disminuye el riesgo de fractura de cadera y neoplasia de colon<sup>16,23,24</sup>.

Los autores concluyen que con la utilización de THS durante 5,2 años en mujeres posmenopáusicas sanas, los riesgos superan a los beneficios. Las recomendaciones actuales no abogan por la iniciación del tratamiento hormonal en la prevención primaria o secundaria de la CI. Se aconseja, en su lugar, adoptar estilos de vida saludables, como dejar de fumar, seguir una dieta cardiosaludable, controlar el peso y practicar alguna actividad física<sup>25</sup>.

Cuando se considere apropiado, se deben utilizar estatinas para regular los valores elevados de colesterol de los LDL, así como controlar la presión arterial<sup>26</sup>.

## ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS Y BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO CON ESTRÓGENOS ASOCIADOS A PROGESTÁGENOS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS?

Los primeros datos de estudios observacionales en la comunidad<sup>6</sup> identificaron casi uniformemente que los estrógenos tenían un efecto cardioprotector. Igualmente estudios angiográficos como los de Sullivan et al<sup>7</sup> o Gruchow et al<sup>8</sup> han sugerido que en mujeres menopáusicas sometidas a coronariografía la terapia estrogénica (TE) constituyó un predictor independiente de menor riesgo y severidad de enfermedad coronaria ajustado por otros factores de riesgo.

Varios y grandes estudios de cohortes prospectivos demostraron uniformemente efectos protectores. El estudio más amplio fue realizado por Stampfer et al<sup>9</sup> realizado en 121.700 enfermeras norteamericanas de 30 a 55 años de edad en 1976, en el que se excluían del análisis las mujeres con antecedentes de CI, accidente cerebral o cáncer (excepto de piel), concluye que la THS, incluso con dosis bajas de estrógenos parece reducir el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM) (riesgo relativo 0,50) y que el tratamiento con dosis habituales de estrógenos y gestágenos parece aumentar el riesgo de AVC. Este trabajo es coherente con los anteriores estudios observacionales que habían encontrado una correlación negativa entre la utilización de la THS y la reducción del riesgo de ECV. En el *Upsalla Health Care Region Study*<sup>10</sup> el riesgo de AVC fue de 0,72 en usuarias de estrógenos y 0,61 con estrógenos y progestágenos. Un metaanálisis de Stampfer y Colditz<sup>11</sup> de más de 31 estudios demostró efecto protector en 25 que alcanzó importancia estadística en 12. El riesgo relativo coronario global para el tratamiento estrogénico fue 0,50. Sin embargo, al no ser la asignación aleatoria, no se puede excluir que los efectos observados se deban a un factor de confusión.

Al extrapolar los datos a nuestro país hemos de tener en cuenta que la principal causa de mortalidad en las mujeres de este grupo de edad es el AVC y no el IAM, para el que no se encontró ninguna reducción del riesgo o incluso un aumento de éste con el régimen terapéutico más habitual, la combinación de estrógenos y gestágenos.

El primer gran ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), cuyos resultados fueron publicados en 1998. El estudio incluyó 2.763 mujeres menopáusicas de 30 a 79 años diagnosticadas de enfermedad coronaria durante 1986 y 1996, aleatorizadas a recibir 0,625 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxi-progesterona o una cápsula de placebo. Al final no hubo diferencias en la mortalidad de causa coronaria o incidencia de infarto no fatal. Sin embargo, no ayuda a entender la causa de este patrón de incremento y posterior reducción del riesgo. Un análisis retrospectivo manifestó durante el primer año un mayor riesgo relativo de eventos coronarios (1,52), el riesgo fue neutro el segundo año y existió

una tendencia beneficiosa en los 3-5 años. Los investigadores concluyeron que la THS no reduce el riesgo coronario o incluso lo aumenta tempranamente, se triplica el riesgo de tromboembolia venosa y aumenta un 40% el riesgo de enfermedad de vesícula biliar.

¿Qué sucede con otros estudios aleatorizados posteriores al HERS? Otro estudio aleatorizado en pacientes menopáusicas con CI *the Papworth Hormone-replacement therapy Survival Enquiry* (PHASE)<sup>12</sup> con hormonoterapia transdérmica demostró a 4 años un aumento no significativo del riesgo cardiovascular y tromboembolia venosa la mayoría al principio del tratamiento. El estudio *Estrogen Replacement and Atherosclerosis* (ERA) fue un estudio angiográfico que a 3,1 años no demostró diferencias en la progresión-regresión de la enfermedad coronaria documentada previamente con el uso de estrógenos solos o en combinación. Otros dos estudios en prevención secundaria, el alemán *Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis* (PHOREA)<sup>13</sup> y el estadounidense *Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial* (EPAT)<sup>14</sup>, no demostraron beneficio sobre la progresión de la aterosclerosis carotídea subclínica. El estudio *Women's Estrogen for Stroke Trial* (WEST) abordó el papel del estradiol en pacientes con ictus previo donde aumentaron el riesgo de ictus fatal, por lo que estarían contraindicados en prevención secundaria cerebrovascular. Recientemente en 2002 se han publicado los datos del *the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up* (HERS II)<sup>15</sup> de seguimiento a largo plazo de la mayoría de los pacientes del estudio HERS. El objetivo era ver si la tendencia a la reducción del riesgo coronario en los últimos años observado en el estudio HERS persistía tras un seguimiento adicional. Después de 6,8 años de seguimiento medio la THS no redujo episodios cardiovasculares en mujeres con enfermedad coronaria establecida. Se duplicó el riesgo de tromboembolia venosa, y aumentó en un 50% los casos de patología biliar que necesitaron cirugía.

A mediados de 2002 salen a la luz los primeros resultados de un ensayo clínico (randomizado y controlado) llevado a cabo en el marco de un proyecto de investigación norteamericano conocido como *Women's Health Initiative*, cuyo objetivo era examinar el beneficio y riesgos del tratamiento hormonal sustitutivo en una población de 16.608 mujeres posmenopáusicas de 50-79 años no histerectomizadas, reclutadas durante 1993-1998, en 40 centros de EE.UU. La duración inicial del estudio eran 8,5 años, pero tras 5,2 años el estudio se ha suspendido<sup>16</sup>. El grupo de estudio (8.506 mujeres) recibió estrógenos equinos conjugados (0,625 mg/d) más acetato de medroxi-progesterona (2,5 mg/d). El grupo control de 8.102 mujeres recibió el mismo tipo de tableta en placebo. Los efectos más importantes medidos fueron la ECV (infarto de miocardio no fatal y enfermedad coronaria), cáncer de mama. Índice global del balance beneficio-riesgo, que contempla también los AVC, embolismos pulmonares, fracturas de cadera, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio y defunciones por otras causas. Estimaciones de riesgo relativo (RR); exceso de riesgo absoluto (ERA) y reducción riesgo absoluto

(RRA) por 10.000 personas año. El ensayo tuvo que ser suspendido de forma prematura al constatar que el grupo de pacientes tratadas con THS, presentaban un riesgo global incrementado de experimentar efectos adversos y en particular de cáncer de mama invasivo, en comparación con el grupo tratado con placebo.

El riesgo de enfermedad coronaria se incrementaba durante el primer año de uso en las mujeres tratadas con THS, frente a las mujeres tratadas con placebo. De igual forma, el riesgo de cáncer de mama se incrementaba a lo largo de los años de uso. El riesgo de accidente cerebrovascular y embolismo pulmonar eran mayores en el grupo tratado con tratamiento hormonal sustitutivo. Por el contrario, este grupo presentó un riesgo menor de aparición de cáncer colorrectal, cáncer de endometrio o de sufrir una fractura de cadera que el grupo tratado con placebo, lo que indica un efecto protector del tratamiento hormonal.

El RR y sus intervalos de confianza fueron: para la ECV de 1,29 (1,02-1,63) con 286 casos; para el cáncer de mama de 1,26 (1,00-1,59) con 290 casos; para accidente cerebrovascular de 1,41 (1,07-1,85) con 212 casos; embolismo pulmonar de 2,13 (1,39-3,25) con 101 casos; cáncer colorrectal de 0,63 (0,43-0,92) con 112 casos; cáncer de endometrio de 0,83 (0,47-1,47) con 47 casos; fractura de cadera de 0,66 (0,45-0,98) con 106 casos; y mortalidad por otras causas de 0,92 (0,74-1,14) con 331 casos.

Los RR compuestos fueron: ECV (enfermedad arterial y venosa), 1,22 (1,09-1,36); cáncer 1,03 (0,90-1,17), fracturas 0,76 (0,69-0,85), mortalidad global de 0,98 (0,82-1,18) e índice global de 1,15 (1,03-1,28).

El exceso de riesgo atribuible al tratamiento por cada 10.000 mujeres tratadas al año fue de 7 eventos más de ECV, 8 accidentes cerebrovasculares, 8 embolismos pulmonares y 8 cánceres de mama invasores. Mientras que la reducción absoluta del riesgo fue de 6 cánceres colorrectales menos y 5 fracturas de cadera menos, por cada 10.000 mujeres tratadas año<sup>16,29</sup>.

Evalutando todos los desenlaces de forma global, el grupo tratado con tratamiento hormonal sustitutivo presentó un exceso de riesgo de sufrir 19 eventos adversos (de cualquier tipo) por 10.000 mujeres tratadas durante un año.

Estos resultados son los primeros que se obtienen mediante la realización de un ensayo clínico randomizado en mujeres sanas. Los resultados son sólo aplicables al uso de estrógenos en combinación con un progestágeno administrado de forma continua. Todavía no están disponibles los resultados del ensayo clínico que evalúan la eficacia y riesgo de los estrógenos solos en mujeres histerectomizadas. Es posible que otros tipos de compuestos hormonales, otras dosis y otras pautas de administración de los estrógenos combinados con progestágenos produzcan efectos distintos de los observados en este estudio.

En 2003 se publicó un trabajo llevado a cabo en Medicina General por autores ingleses, en el que los centros participantes identificaron a 417 mujeres con isquemia coronaria, que se compararon con 2.435 controles, de la misma edad y sexo y mismo centro de salud. Se ajustó por diabetes, hipertensión, tabaquismo y peso. Concluyeron

que la terapia hormonal aumenta la incidencia de patología isquémica, sin que sea "significativo"<sup>17</sup>.

A partir de la información disponible, la Agencia Española del Medicamento recomienda:

1) El tratamiento a largo plazo de estrógenos y progestágenos combinados no debe recomendarse para la prevención de ECV.

2) El tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos conlleva un beneficio probado para la mayoría de las mujeres que supera a los riesgos potenciales.

3) Las mujeres que estén preocupadas por la seguridad de su THS, deben consultar con su médico para que éste les aconseje. Los resultados del estudio no sugieren que exista ninguna necesidad de que las pacientes interrumpieran el tratamiento.

La Asociación Americana del Corazón publicó en 2001 sus conclusiones y recomendaciones respecto a la utilización de TE/THS para la prevención primaria y secundaria de la patología cardiovascular<sup>18,28</sup>:

– En prevención primaria existen insuficientes datos para sugerir iniciar el tratamiento con el único propósito de la prevención cardiovascular primaria. Si se inicia debe basarse en valoración de riesgo/beneficio no cardiovascular.

– La THS no debe iniciarse para prevención secundaria cardiovascular. La decisión de mantener o detener la THS en una paciente con ECV, que ya inició el tratamiento hace tiempo, debe basarse en valoración beneficio/riesgo no cardiovascular y preferencias del paciente.

## ¿QUÉ EFECTOS TIENE EL RALOXIFENO SOBRE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES?

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM) son sustancias de estructura química heterogénea que precisan unirse a receptores estrogénicos específicos alfa o beta (no a otros receptores esteroideos) para desarrollar su acción. En función del tipo de receptor que estimulan unos ejercen una acción agonista (estrogénica), mientras que otros actúan como antagonistas (antiestrogénica).

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos con efectos antagonistas a nivel de mama, útero y capilares dérmicos, y como agonistas en tejido óseo, hemostasia y a nivel cardiovascular. El raloxifeno presenta los siguientes efectos considerados beneficiosos: descenso de c-LDL (12%), descenso de fibrinógeno (12%) y descenso de lipoproteína a (8%). No ejerce ninguna influencia sobre TG, c-HDL, ni sobre inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Su efecto sobre el perfil lipídico se resume en la tabla 1.

El principal ensayo para evaluar los efectos de raloxifeno fue el estudio *Multiple Outcomes of Raloxifeno Evaluation (MORE)*<sup>19</sup>. Este fue un estudio con doble enmascaramiento, diseñado para determinar el efecto del raloxifeno sobre la densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Se desconocía su efecto sobre el riesgo de acontecimientos cardiovasculares arteriales. En la actualidad este aspecto se está investigando de forma prospectiva en el estudio *Raloxifeno Use of the Heart (RUTH)*. Se trata de un

ensayo tipo III, multicéntrico e internacional contra placebo, en pacientes del sexo femenino con ECV ya establecida o con factores de riesgo importantes. Reclutó a 10.101 mujeres posmenopáusicas con EC establecida o con múltiples factores de riesgo de eventos cardiovasculares agudos; sin embargo, los resultados no se conocerán hasta dentro de unos años sobre mortalidad coronaria, infarto de miocardio no fatal, hospitalización por síndrome coronario agudo y cáncer de mama invasivo.

Los motivos de la inclusión de pacientes de riesgo coronario en el estudio RUTH se debieron a los resultados de un análisis secundario de los datos del estudio MORE sobre incidencia de eventos cardiovasculares, realizado entre noviembre de 1994 y septiembre de 1998. Se incluyó en él a 7.705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, de edad media de 66,5 años, divididas en 2 ramas: una en la que se incluyeron pacientes con fractura vertebral previa y otra con pacientes sin fractura vertebral pero con diagnóstico densitométrico de osteoporosis. Las pacientes se estratificaron por centros y fueron asignadas al azar a recibir raloxifeno 60 mg/d (n = 2.557) o 120 mg/d (n = 2.572) o placebo (n = 2.576) durante 4 años. Además, todas recibieron 500 mg de calcio y 400 y 600 U/día de colecalciferol.

Los objetivos principales fueron observar la incidencia de fractura vertebral radiológica y comprobar los cambios en la DMO. También se establecieron como objetivo otras fracturas osteoporóticas, la seguridad, los efectos cardiovasculares, el cáncer de mama y la función cognitiva.

El raloxifeno redujo el riesgo de fracturas vertebrales un 50% en mujeres osteoporóticas sin fractura vertebral previa y un 30% en mujeres con fractura previa; y también redujo el riesgo de cáncer de mama de nuevo diagnóstico, sin aumentar el riesgo de cáncer de endometrio, pero incrementó el riesgo de episodios tromboembólicos venosos de forma similar a la THS y el tamoxifeno<sup>20</sup>.

Se evaluó el riesgo cardiovascular para cada mujer, asignando una puntuación de riesgo basado en la evidencia de EC establecida o en la presencia de factores de riesgo cardiovascular (CV). Los eventos cardiovasculares medidos incluyeron IAM, angina inestable, isquemia coronaria, AVC y ataque isquémico transitorio. La cohorte total tenía riesgos CV relativos de 0,86 (IC 95%, 0,64-1,15) y 0,98

(IC 95% 0,74-1,30) para las dosis de 60 y 120 mg, respectivamente, comparadas con placebo. Se identificaron 1.035 mujeres (13,4%) con un alto riesgo de eventos CV, y en este grupo, el RR combinado para las que recibían raloxifeno fue de 0,60 (IC 95%, 0,38-0,95). No se encontró evidencia de que el raloxifeno causara un aumento precoz de eventos CV, tanto a nivel global como en las mujeres posmenopáusicas de riesgo cardiovascular. El tratamiento durante 4 años no afecta de forma significativa el riesgo global de eventos CV en la cohorte total del estudio MORE, pero reduce significativamente el riesgo de eventos CV entre las mujeres con alto riesgo para EC y entre las que tienen EC establecida. Concretamente se asoció con una reducción significativa del 40% del riesgo de presentar eventos coronarios y cerebrovasculares en el 13% de las mujeres con alto riesgo (fig. 1).

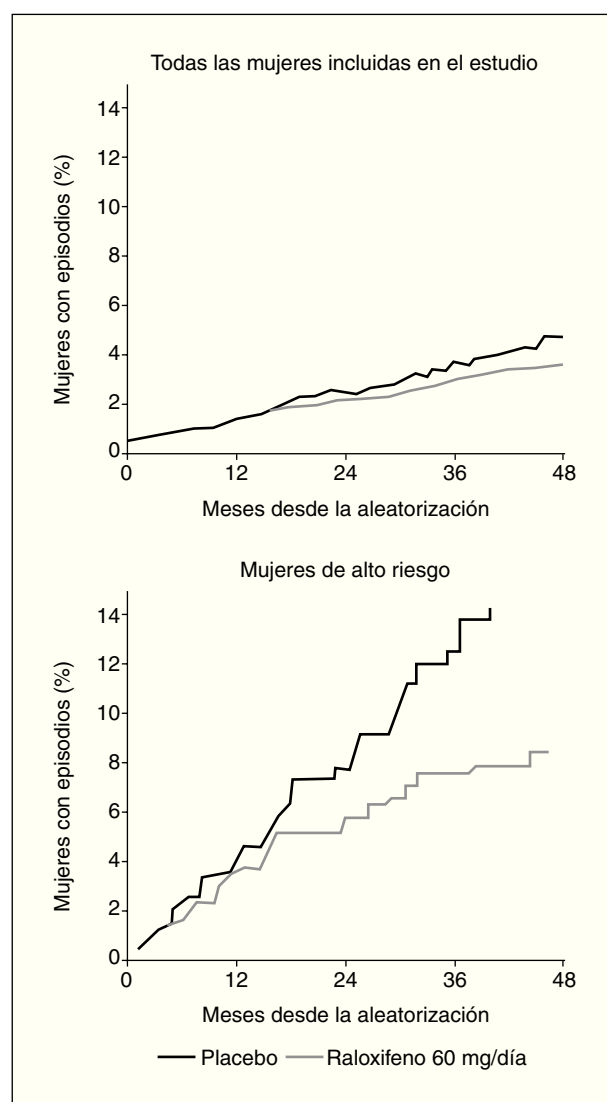
**Tabla 1. Efecto del raloxifeno sobre el perfil lipoproteico en mujeres posmenopáusicas sanas a los 6 meses de tratamiento**

Variables de estudio intermedias	Cambios a los 6 meses
Disminución del colesterol total	-6,6%*
Disminución del c-LDL	-10,9%*
Disminución del fibrinógeno	-12,2%*
Disminución de Lp(a)	-4,1%
Incremento de triglicéridos	-4,1%
Aumento de c-HDL	+0,7%
PAI-1	-2,1%
HDL2	+15,4%

\*p < 0,05 frente a placebo.

Respecto al tratamiento hormonal sustitutivo no se produjo un aumento de los niveles de triglicéridos aunque sin efecto sobre el c-HDL<sup>21</sup>.

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteína de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteína de alta densidad; Lp(a): lipoproteína a.



**Figura 1.** Incidencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento de mujeres posmenopáusicas aleatorizadas a recibir raloxifeno o placebo, según resultados del estudio *Multiple Outcomes of Raloxifeno Evaluation*. Comparado con la población global, el beneficio se encontró sólo en las mujeres de riesgo cardiovascular<sup>22</sup>.

Hay que considerar que el estudio MORE no fue diseñado para evaluar el efecto de raloxifeno sobre las variables CV, y se necesitan trabajos más largos y con potencia adecuada y con los resultados CV como resultado principal. Todas las mujeres del estudio MORE tenían osteoporosis, por lo que resulta dudoso hacer extensivos estos hallazgos a las mujeres sin osteoporosis. De todas formas, hemos de esperar los resultados del estudio RUTH en curso desde 1998, que pretende analizar los efectos del raloxifeno en la prevención primaria y secundaria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease in women: Perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114:413-1.
- The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199-208.
- Tunssdall-Pedoe H. Mito y paradoja del riesgo coronario y la menopausia. *The Lancet* (ed esp) 1998;351:1425-7.
- McKinlay JB. Some contributions from the Social System to the Gender Inequalities in Heart Disease. *J Health Soc Behav* 1996;37:1-26.
- Hulley S, Grady D, Bus T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial on 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.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM, et al. Menopausal estrogen therapy and protection from death from ischemic heart disease. *Lancet* 1981;i:858-60.
- Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, et al. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988;108:358-63.
- Gruchow HW, Anderson AJ, Barboriak JJ, et al. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1985;115:954-63.
- Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313:1044-9.
- Falkeborn M, Persson I, Terens A, et al. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. *Arch Intern Med* 1993;153:1201-9.
- Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
- Clarke S, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Sharples L, Slack M, Schofield PM. Transdermal hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women [abstract]. *Eur Heart J* 2000;21(Suppl):212.
- Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscle Thromb Vasc Biol* 2001;21:262-8.
- Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135: 939-53.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
- 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.
- Hippisley J, Pringle M, Crown N, Coupland C. A case-control study on the effect of hormone replacement therapy on ischemic heart disease. *Br J Gen Pract* 2003;53:191-6.
- Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:499-503.
- Eastell R, Adachi J, Harper K, et al. The effects of Raloxifeno on incident vertebral fractures in Postmenopausal women with osteoporosis: 4 years results from the MORE trial. *J Bone Mineral Research* 2000;15(Suppl):S229.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifeno: results from a 3 years randomised clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-64.
- Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DZ, Hoszowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
- Yusuf S, Anand S. Hormone replacement therapy: a time for pause. *CAMJ* 2002;167:357-9.
- Rymer J, Wilson R, Ballard K. Making decisions about hormone replacement therapy. *BMJ* 2003;326:322-6.
- Willet WC, Colditz G, Stampfer M. Postmenopausal estrogens: opposed, unopposed, or none of the above. *JAMA* 2000;283:534-5.
- Pérez-López FR. Tratamiento hormonal de la menopausia: controversias, precisiones y perspectivas. *Med Clin (Barc)* 2003;120:148-55.
- Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003; 348:645-50.
- Day A. Lessons from the Women's Health Initiative: primary prevention and gender health. *CAMJ* 2002;167:361-2.
- Hippisley J, Pringle M, Crown N, Coupland C. A case-control study on the effect of hormone replacement therapy on ischemic heart disease. *Br J Gen Pract* 2003;53:191-6.