



**Curso “Manejo actual del Climaterio”
Sociedad Chilena de Climaterio
Santiago, 20 y 21 de julio 2007**

REALIDAD EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR



**DR. EUGENIO ARTEAGA URZUA
Departamento Endocrinología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile**

Mortalidad por Causa Cardiovascular en Chile (1998)

Edad	Total	Hombres	Mujeres	RR H/M
0 a 4 años	1.1	1.4	0.8	1.6
5 a 14 años	0.5	0.8	0.3	2.7
15 a 44 años	9.9	12.7	7.1	1.8
45 a 59 años	110	145.3	76.1	1.9
60 a 74 años	610.7	824.4	436.1	1.9
75 y + años	3269.1	3671.7	3029.2	1.2
Total	148.8	152.3	145.4	1.0

Tasa por 100.000 habitantes

REF. Ministerio de Salud. Enfermedades cardiovasculares. En: Los objetivos Sanitarios para la década 2000-2010. www.minsal.cl Primera edición, Octubre 2002, pp 113-120.



Falencia Estrogenica y Cardiovascular

- **La menor incidencia de IM en mujeres premenopáusicas en relación a hombres, sugiere una acción protectora de los estrógenos**
- **Las mujeres menopáusicas tienen más riesgo cardiovascular que las controles premenopáusicas pareadas por edad**
- **Múltiples estudios observacionales sugerían que la TH se asociaba a reducción de 30-50% de las enfermedades cardiovasculares**

Beneficios y Riesgos de los Estrogenos

Beneficios

↑ HDL, ↓ LDL, ↓ Lp(a)

↓ Oxidación LDL

↓ Fibrinógeno, ↑ fibrinolisis,
↓ Agregación plaquetaria

↓ Homocisteína

↓ Moléculas adhesión

↑ Sensibilidad insulina

Beneficios y Riesgos de los Estrogenos

Beneficios	Riesgos
↑ HDL, ↓ LDL, ↓ Lp(a)	↑ Triglicéridos
↓ Oxidación LDL	↑ PCR = Proinflamatorio
↓ Fibrinógeno, ↑ fibrinolisis, ↓ Agregación plaquetaria	↑ Fragmento 1+2 protrombina ↓ antitrombina III, ↑ Resistencia Prot C Activada = Protrombótico
↓ Homocisteína	
↓ Moléculas adhesión	
↑ Sensibilidad insulina	

Resultados de ambas Ramas del Estudio WHI

	WHI E+P	WHI E. solos
N	16608	10739
Seguimiento (años)	5.2	6.8
Enfermedad coronaria	1.29 # (1.02-1.63)	0.91 (0.75-1.12)
Accidente cerebro vascular	1.41# (1.07-1.85)	1.39# (1.1-1.77)
Embolía Pulmonar	2.13 # (1.39-3.25)	1.34 (0.87-2.06)
Cáncer de mama	1.26 # (1.0-1.59)	0.77 (0.59-1.01)
Fx. Cadera	0.66 # (0.45-0.98)	0.61 # (0.41-0.91)
Fx. Vertebrales	0.66 # (0.44-0.98)	0.62 # (0.42-0.93)

JAMA 2002;288:321

JAMA 2004;291:1701



¿Son dañinas las Progestinas?



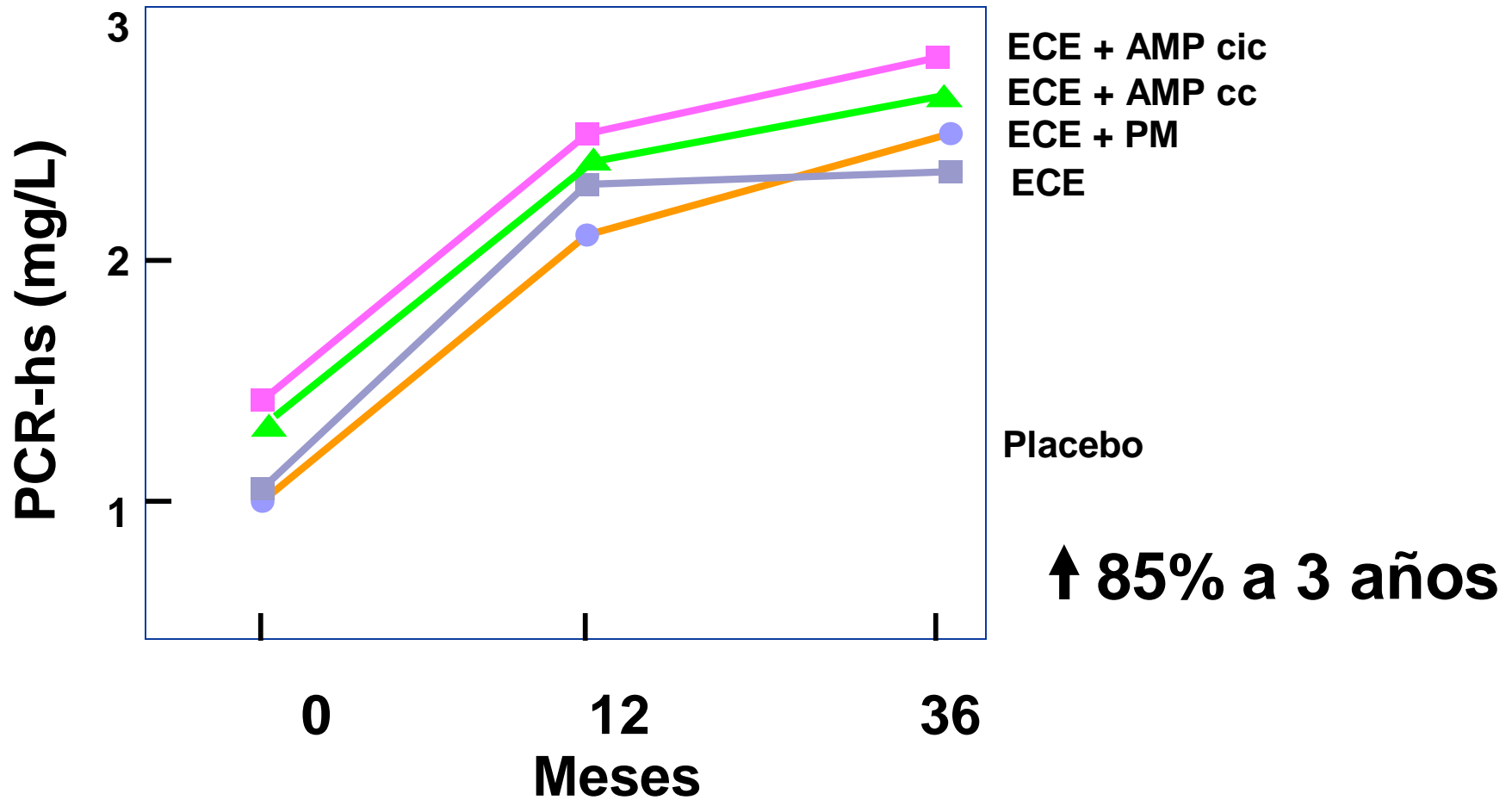
Efectos potencialmente negativos de las Progestinas en el sistema cardiovascular

- **Se oponen a la vasodilatación inducida por estrógenos**
- **Disminuyen el aumento de HDL inducido por estrógenos**
- **Algunas progestinas tienen otros efectos metabólicos indeseados (androgénico, antiestrogénico, glucocorticoideo, etc)**
- **Algunas progestinas podrían incrementar el riesgo de tromboembolismo (la lección de los ACO)**











¿Qué otro factor podría influir en el riesgo cardiovascular durante TH?

Efecto de TH oral en la PCR: *Estudio PEPI*

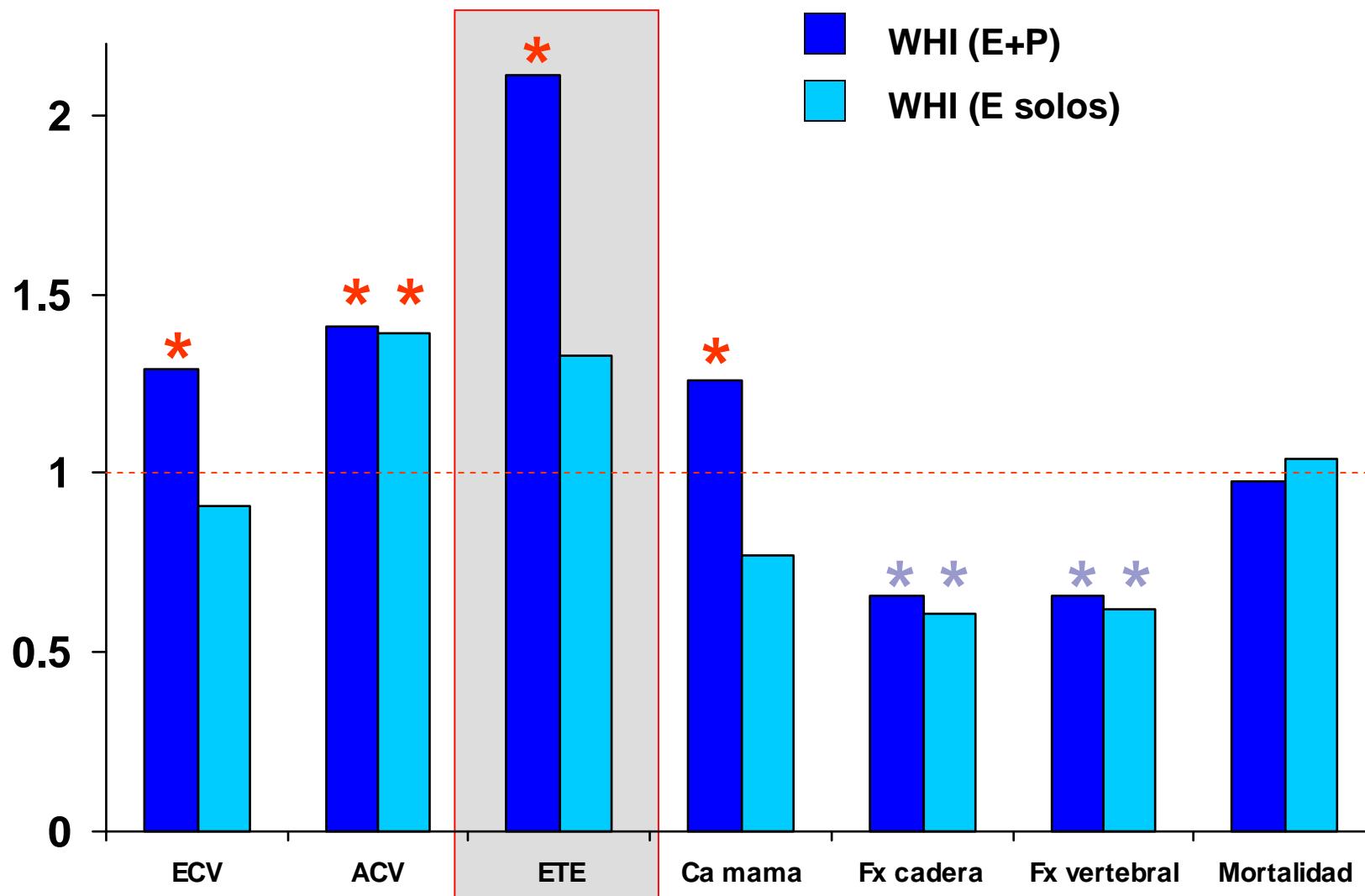


Coagulación y vía de Administración de Estrógenos

	Terapia Hormonal ORAL	Terapia Hormonal TRANSDÉRMICA
Fragmento 1+2 Protrombina (marcador generación Trombina)	 (1)	 (1)
Capacidad Fibrinolítica	 (1,2)	 (1,2)
Nivel de Antitrombina	 (3)	 (3)
Resistencia adquirida a Proteína C Activada	 (4)	 (5)

- (1) Scarabin PY, Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:3071
- (2) Treede HJ, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1404
- (3) Conard J, Thromb Haemost 1983;49:252
- (4) Hoibraaten E, Br J Haematol 2001;115:415
- (5) Oger E, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003

La TH oral incrementa el Riesgo de ETE





***¿Influye la edad de la mujer
cuando se indica TH?***

Riesgo CV en el estudio WHI depende la Edad de las usuarias

E + P

E. puros

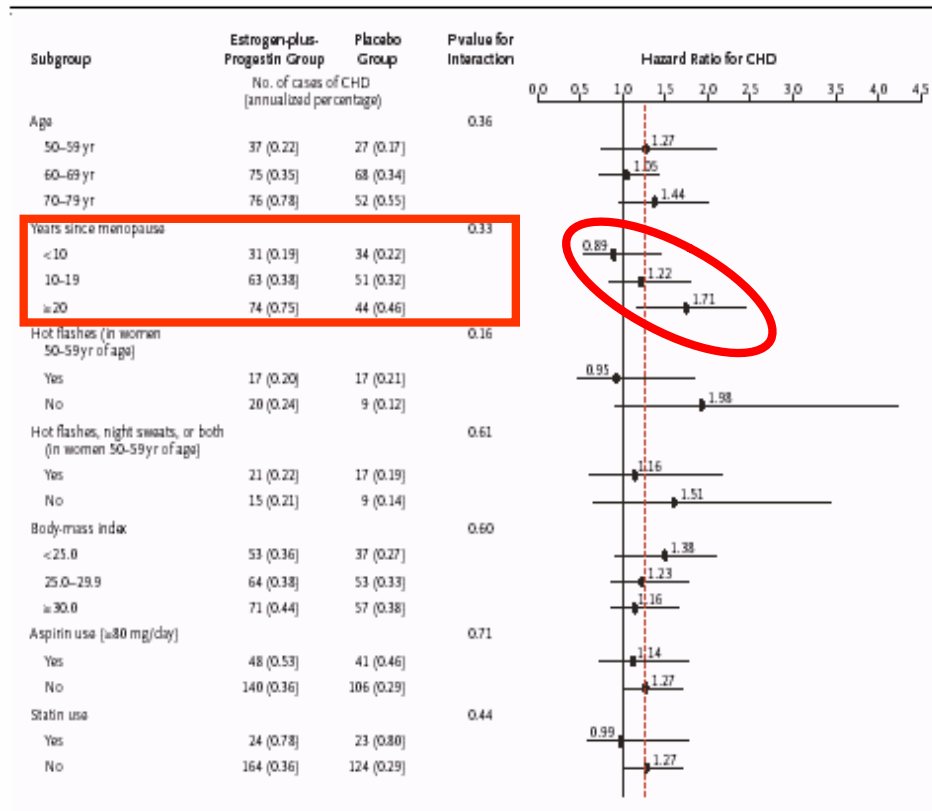
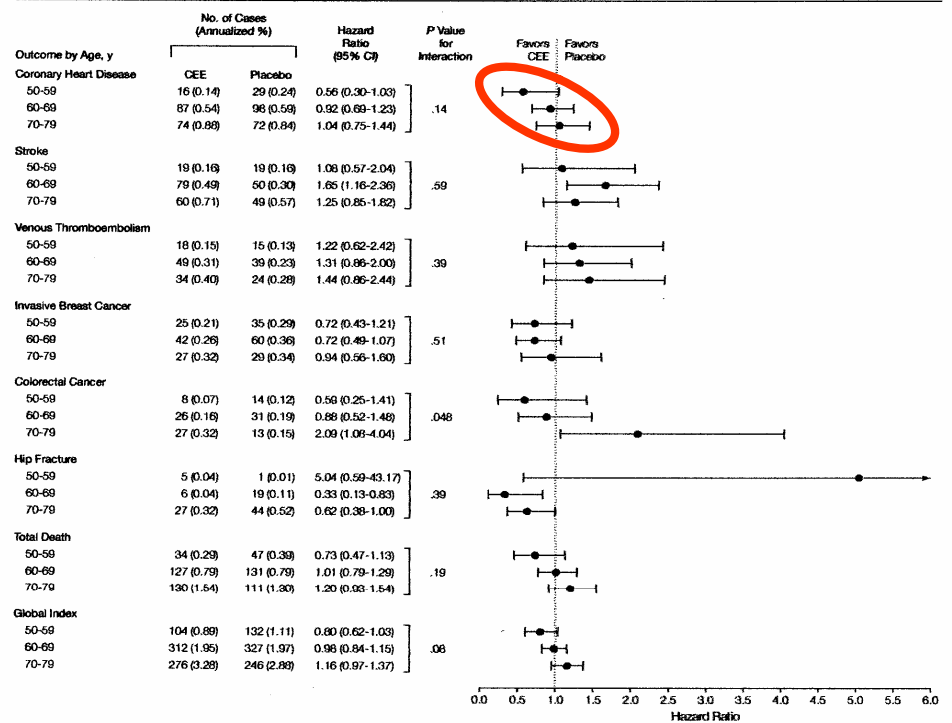
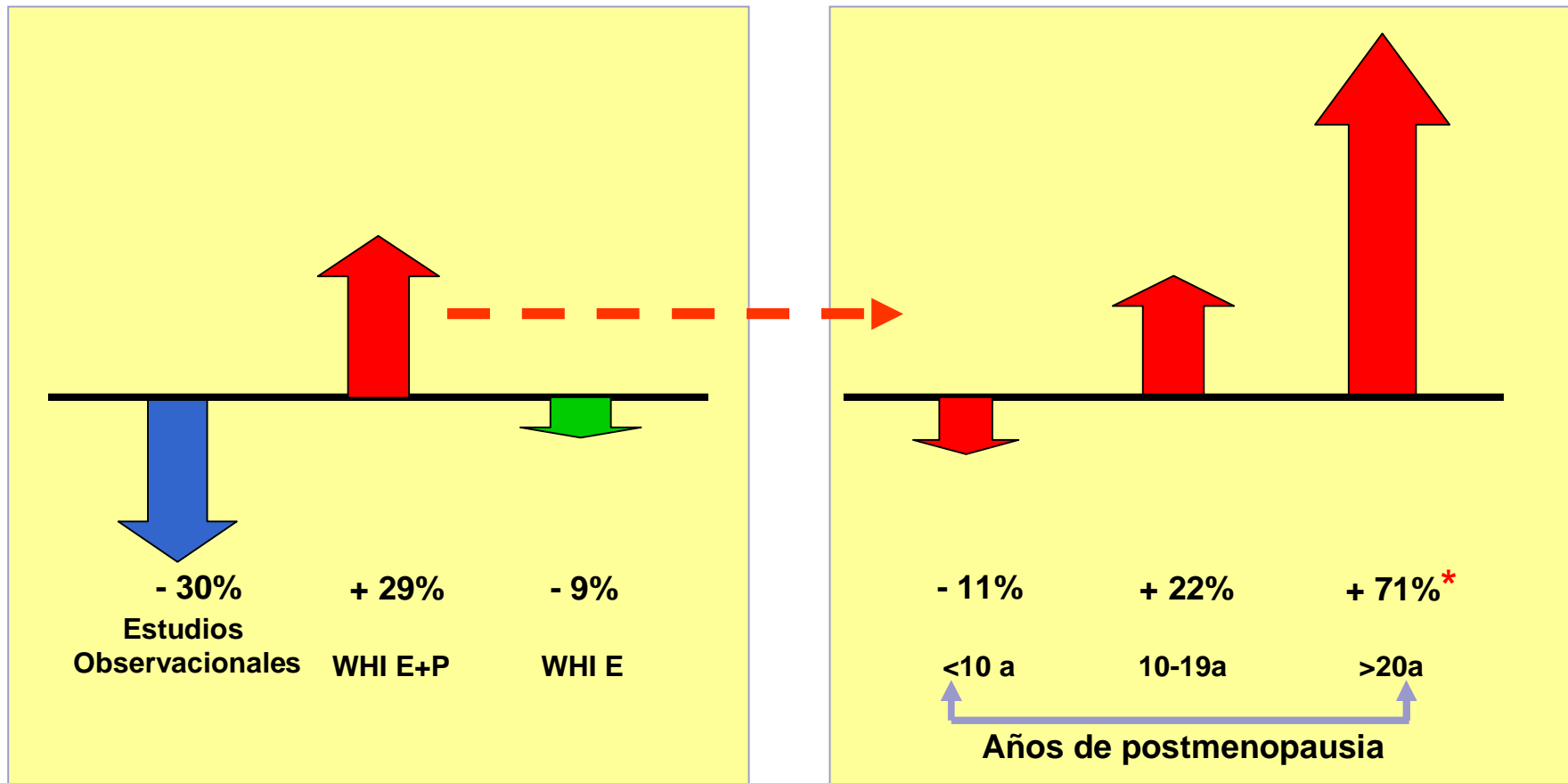


Figure 5. Selected Clinical Outcomes by Participant Age and Randomization Assignment

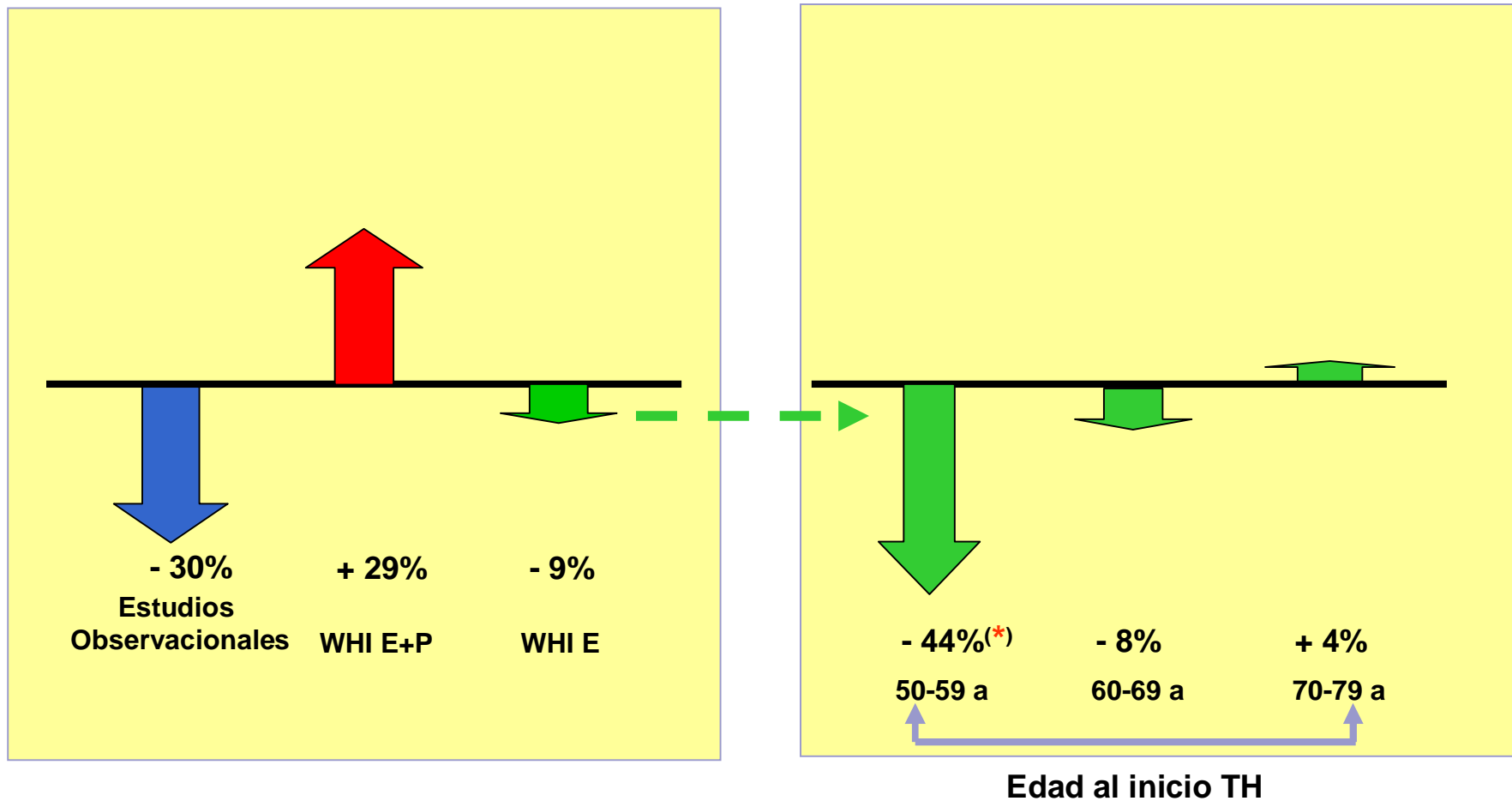


CEE indicates conjugated equine estrogen; CI, confidence interval. Data are plotted as hazard ratios with error bars showing 95% CIs.

Riesgo cardiovascular en Distintos Estudios con TH



Riesgo cardiovascular en Distintos Estudios con TH





Importancia de la Edad en el Riesgo Cardiovascular de la TH.


Hipótesis

- En postmenopáusicas recientes, con vasos sanguíneos “sanos” o en etapa temprana de ateromatosis, y con endotelio intacto, TH podría conferir beneficios (efectos lipídicos y endoteliales) y retardar la progresión de aterosclerosis.
- En postmenopáusicas tardías, cuando ya existe estenosis coronaria o placas vulnerables, los efectos pro-trombóticos y pro-inflamatorios de la TH podrían complicar las lesiones.



Nuevos resultados del Estudio WHI

Estudio realizado al finalizar el WHI con Estrógenos puros confirman que en las mujeres más jóvenes (50 a 59 años) la estrogénoterapia es cardioprotectora.



Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Matthew A. Allison, M.D., M.P.H., Jacques E. Rossouw, M.D., J. Jeffrey Carr, M.D., Robert D. Langer, M.D., M.P.H., Judith Hsia, M.D., Lewis H. Kuller, M.D., Dr.P.H., Barbara B. Cochrane, Ph.D., Julie R. Hunt, Ph.D., Shari E. Ludlam, M.P.H., Mary B. Pettinger, M.S., Margery Gass, M.D., Karen L. Margolis, M.D., M.P.H., Lauren Nathan, M.D., Judith K. Ockene, Ph.D., Ross L. Prentice, Ph.D., John Robbins, M.D., and Marcia L. Stefanick, Ph.D., for the WHI and WHI-CACS Investigators*

N ENGL J MED 356;25 WWW.NEJM.ORG JUNE 21, 2007

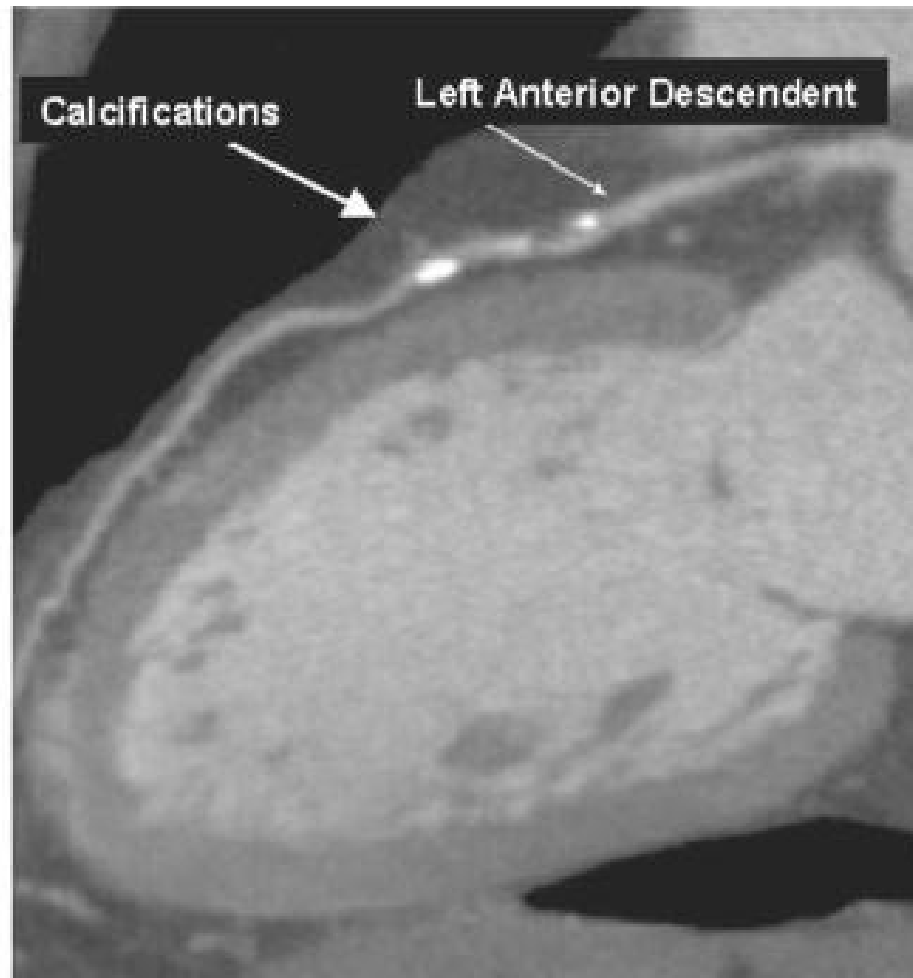


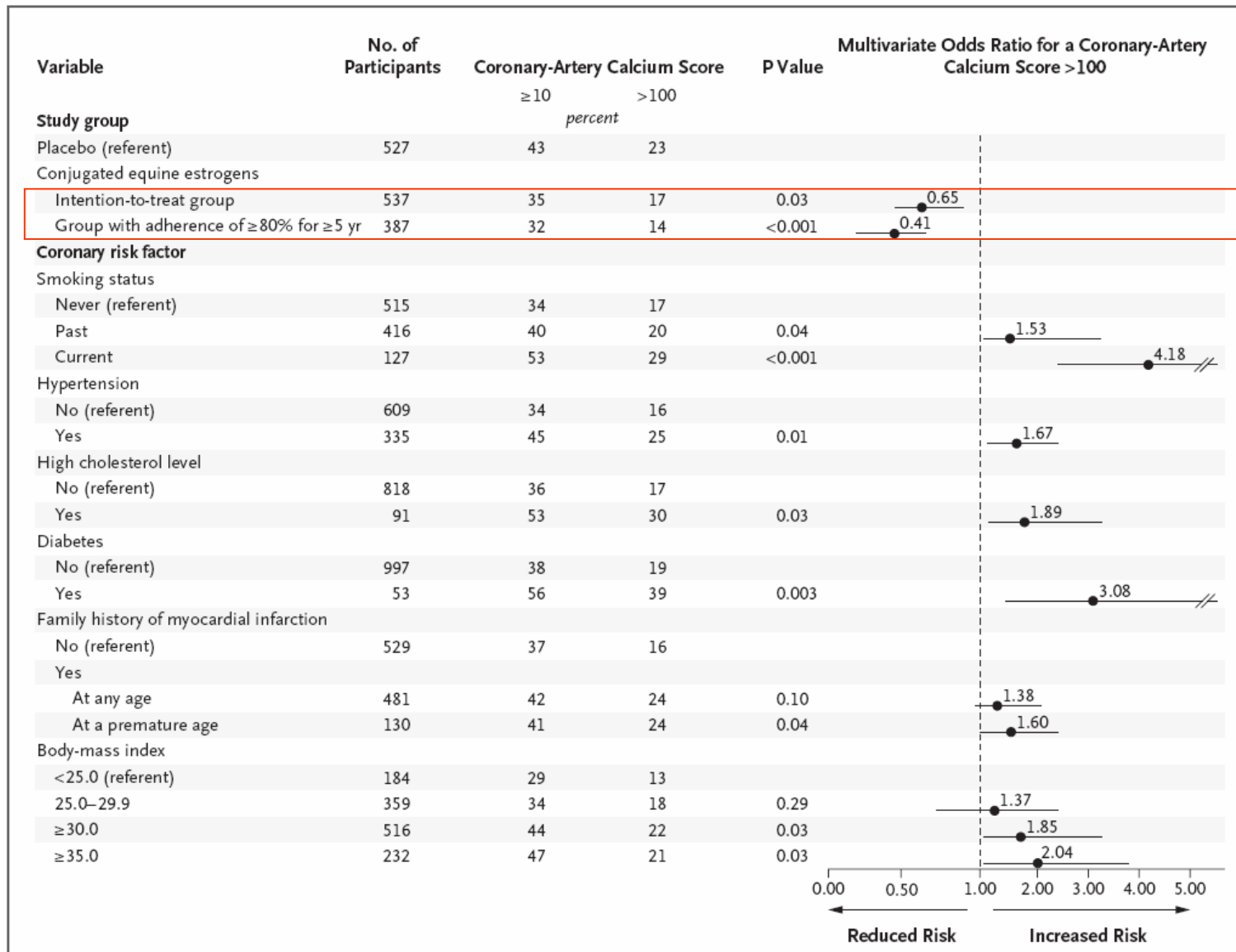
Figure 1 - Ultra fast multislice computer tomography of coronary arteries. Calcification of coronary, score 9.8 Agatston,⁸⁰ 75th percentile for age and gender.




Resultados del Estudio WHI-CACS **(WHI- Coronary Artery Calcification Scores)**

- **Subestudio del WHI al finalizar protocolo de estrógenos puros**
- **Mujeres 50-59 años que habían sido seguidas por 7.4 años (n=1064) tratadas con placebo o con ECE 0.625 mg.**
- **Se evaluó score de Agastston (calcificación coronaria medida por TAC con múltiples cortes ultra rápidos)**
- **Al final del estudio el score de calcificación coronaria fue menor en las que usaron ECE (score: 83.1) que en las que recibieron placebo (score: 123.1, p=0.02).**

Resultados del Sub-Estudio WHI-CACS





¿Pueden generalizarse los resultados cardiovasculares del Estudio WHI a toda la Terapia Hormonal?

La respuesta es NO.

El riesgo existe sólo con dosis orales tradicionales, esquemas CC y en mujeres con > de 10 años de menopausia

Diferencias entre la TH vía oral y la Transdérmica

	TH ORAL	TH NO ORAL
Primer paso hepático	SI	NO
Lípidos	↑ HDL, ↓ LDL ↑ Triglicéridos	↔
Efecto vasodilatador	SI	SI
Estímulo eje Renina – Angiotensina - Aldosterona	SI	NO
Efecto Pro-trombótico	SI	NO
Efecto Pro-inflamatorio	SI	NO
Estrógeno dominante en suero	Estrona	Estradiol



MUCHAS GRACIAS