

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Riesgo cardiovascular y climaterio femenino

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa
 Profesor Adjunto de Medicina
 Departamento de Endocrinología, Metabolismo
 y Nutrición

Antes de la menopausia, la mujer tiene un riesgo cardiovascular muy inferior al de los hombres. Durante el climaterio se asiste a un aumento progresivo de la mortalidad debida a causas vasculares cardiacas y cerebrales, tal como se analiza en el artículo de epidemiología. Este incremento ha sido atribuido mayoritariamente al hipoestrogenismo que caracteriza al climaterio, el que actuaría, al menos en parte, alterando las proporciones de las lipoproteínas sanguíneas, lo que determina un aumento de la relación colesterol total/colesterol HDL, predictor importante de riesgo cardiovascular. Los cambios lipídicos que ocurren después de la menopausia, en promedio, son los siguientes: aumento de colesterol total (5%-7%), colesterol LDL (10%-12%) y triglicéridos (8%-10%). Se reduce, en cambio, el colesterol HDL (4%-6%).

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en países desarrollados y en algunos en desarrollo, como es el caso de Chile. En 1960, sólo el 15,2% de las muertes eran de origen cardiovascular; en 1990, en cambio, un 30,7% de las muertes en las mujeres chilenas fueron por esta causa. Este aumento porcentual de la mortalidad por causas cardiovasculares se debe a una reducción de la mortalidad general, manteniéndose estable la de origen cardiovascular (Tabla 1). Es por las consideraciones precedentes que cualquier intervención que pueda reducir el riesgo cardiovascular tiene una gran repercusión en este gran problema de salud pública.

TABLA 1
MORTALIDAD GENERAL Y
CARDIOVASCULAR EN
MUJERES CHILENAS
(TASAS POR 100.000
HABITANTES)

AÑO	MORTALIDAD GENERAL	MORTALIDAD CARDIOVASCULAR	% DEFUNCIONES DE CAUSA CARDIOVASCULAR
1960	1141	173	15,2
1970	784	192	24,5
1980	589	181	30,7
1990	522	160	30,7

Fuente: Instituto Nacional de Estadísticas, Chile, 1992
 (Comunicación personal).

En la Tabla 2 se destacan los principales factores de riesgo cardiovascular. En este artículo entregaremos argumentos en favor de considerar a la menopausia como otro factor de riesgo cardiovascular "modificable" en las mujeres.

Estrógenos y mortalidad cardiovascular en mujeres menopáusicas

Los médicos se han visto enfrentados en la última década a una aparente paradoja respecto a terapia hormonal de reemplazo (THR). Hasta la década pasada se atribuía un alto riesgo cardiovascular al uso de estrógenos, lo que contraindicaba formalmente su empleo en mujeres con cardiopatía coronaria.

En la actualidad, en cambio, los trabajos epidemiológicos demuestran lo opuesto: el uso de THR en la postmenopausia reduce en promedio el riesgo cardiovascular en un 50%, protección que es más evidente aún en la paciente con alto riesgo de infarto del miocardio o en la que ha tenido accidentes coronarios previos (Figura 1). Es así como se considera en la actualidad que la THR del climaterio es una alternativa eficiente y eficaz de prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares.

TABLA 2
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Edad
Trastornos lipídicos (colesterol LDL mayor de 160 mg/dl, colesterol HDL menor de 35 mg/dl; aumento de triglicéridos)
Hipertensión arterial
Hábito tabáquico
Obesidad
Diabetes mellitus
Antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares

Las razones para explicar esta obvia divergencia son varias. El aumento del riesgo cardiovascular asociado a la hormonoterapia que se comunicó hace dos décadas, se refería al uso de anticonceptivos que contenían altas dosis de estrógenos sintéticos (30-50 µg de etinilestradiol) y altas dosis de progestinas norderivadas (con potencialidad androgénica); estos preparados se asociaban además a un mayor riesgo de trombosis, especialmente en las mujeres fumadoras. En la actualidad, en cambio, se utilizan estrógenos naturales, en dosis que equivalen a 1/6 ó 1/10 de la contenida en los anticonceptivos, y con mínimas dosis de progestinas, especialmente medroxiprogesterona, que tiene escaso efecto androgénico. El potencial trombogénico prácticamente ha desaparecido con estas dosis.

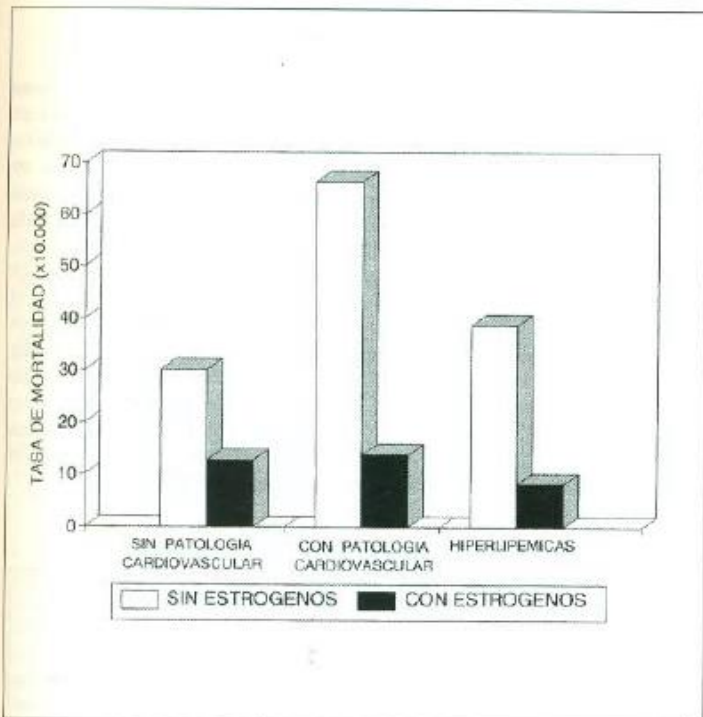


Figura 1. Efectos de los estrógenos sobre la mortalidad cardiovascular en mujeres menopáusicas. Adaptado de Bush *et al.* *Circulation* 1987; 75:1106.

Se han publicado múltiples estudios que analizan la asociación entre el uso de estrógenos y la enfermedad cardiovascular en mujeres. Los de tipo experimental (prueba clínica) son considerados los más rigurosos en su diseño, con menor probabilidad de sesgo, ya que se asigna aleatoriamente a los sujetos al grupo que recibe tratamiento o al que permanece como control. Sus conclusiones, por lo tanto, tienen mayor peso. Existen, además, estudios observacionales de tres tipos: los prospectivos o de cohorte, que son considerados los mejores entre los observacionales; en este caso las usuarias de estrógeno y las no usuarias son seguidas por cierto período hasta que sucede el evento cardiovascular que se está estudiando. Siempre existe la posibilidad de sesgo en la decisión respecto a quién recibe o no estrógenos, ya que ella está tomada antes del estudio. Además, están los estudios de casos y controles y los de control de población (que son los más débiles).

Se ha publicado sólo un estudio de tipo experimental o de prueba clínica (Nachtigall *et al.*, 1979). Se trata de un trabajo con un número pequeño de individuos que se llevó a cabo entre residentes de un hospital de enfermedades crónicas. En él se demostró que aquellas mujeres menopáusicas asignadas a una terapia con estrógeno más progestina tuvieron una reducción del 70% (riesgo relativo: 0,3; límites de confianza: 0,01-3,6) en la ocurrencia de infartos del miocardio durante los diez años de seguimiento; sin embargo, este trabajo no ha tenido mayor impacto, debido a que sus resultados no alcanzaron significación estadística y debido al tipo de población estudiada.

Ha habido 14 investigaciones prospectivas que han estudiado el efecto del uso de THR en la menopausia sobre el riesgo cardiovascular, los cuales son extensamente analizados en la referencia 1. De ellos, trece encontraron una reducción de la ocurrencia de enfermedad cardiovascular y sólo uno, del Framingham Heart Study, encontró un aumento significativo en las usuarias de estrógenos (Wilson *et al.*, 1985). Esto contrasta con un trabajo posterior del grupo de Framingham, que demostró lo opuesto, es decir, una reducción de un 10% en el riesgo cardiovascular de las usuarias de estrógenos (Eaker y Castelli, 1987). De este análisis se puede concluir que casi todos los trabajos prospectivos apoyan un rol protector de los estrógenos en relación a las enfermedades cardiovasculares en las mujeres menopáusicas. De especial interés en este grupo de publicaciones resulta el trabajo de Bush *et al.* (1985), quienes siguieron una cohorte de 2.270 mujeres blancas entre 40 y 69 años de edad por un promedio de 8,5 años. Demostraron que el riesgo relativo de muerte cardiovascular en las usuarias de estrógenos era de 0,34 (0,12-0,81) en comparación con las mujeres climatéricas no tratadas; en otras palabras, la mortalidad cardiovascular se redujo a una tercera parte en las usuarias de estrógeno. Esta protección era aún más marcada en las pacientes que tenían factores de riesgo cardiovascular (Figura 1).

Otro trabajo de gran importancia por la magnitud de población encuestada es el de Stampfer *et al.* (1985), quienes entre 1976 y 1980 entrevistaron mediante cuestionarios a 121.964 enfermeras con edades entre 30 y 55 años. En este grupo hubo 32.317 mujeres postmenopáusicas quienes estaban libres de enfermedad coronaria al inicio del estudio. El riesgo relativo de desarrollar enfermedad coronaria en las mujeres que alguna vez habían usado estrógenos en la postmenopausia fue de 0,5 (0,3-0,8) en comparación con las que nunca los habían usado; las usuarias actuales tuvieron un mucho menor riesgo de enfermedad coronaria, con un RR de 0,3 (0,2-0,6). Esta disminución del riesgo no fue alterada después de ajustar los datos por hábito tabáquico, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, historia familiar de infarto al miocardio, uso de anticonceptivos en el pasado u obesidad.

Cabe destacar, sin embargo, que los trabajos de Bush *et al.* y Stampfer *et al.* utilizaron estrogenoterapia oral, la gran mayoría a base de estrógenos conjugados, y frecuentemente sin asociación con progesterona. Además, la población estudiada era norteamericana. La extrapolación de estos datos a la población chilena debe ser hecha en forma cautelosa, especialmente si consideramos que en Chile hay mayor proporción de enfermedad cerebrovascular y menor de cardiopatía coronaria que en la población norteamericana, y que la protección cardiovascular al emplear estrógenos es fundamentalmente a nivel de esta última. Además, en la actualidad no se concibe usar estrógenos sin progesterona en la mujer con útero intacto, lo que podría significar una disminución de la protección cardiovascular, dado que las progestinas se oponen parcialmente a los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre las lipoproteínas séricas.

Otro trabajo destacable entre los 14 aquí analizados es el de Sullivan *et al.* de 1990, que siguió a un grupo de mujeres que habían

tenido una coronariografía. En este trabajo, todas las mujeres con estenosis coronaria marcada fueron seguidas por diez años. Se demostró que las usuarias de estrógenos tuvieron una sobrevida global significativamente mejor que las no usuarias (97% y 60% de sobrevida a diez años, respectivamente).

En relación a los estudios de casos y controles, se han publicado trece trabajos. De ellos, nueve muestran reducción en la mortalidad cardiovascular de 40% o más, alcanzando significación estadística cuatro de ellos. Un trabajo no encontró efecto alguno de los estrógenos sobre el riesgo cardiovascular, dos hallaron aumentos no significativos de 10% y 30%, y uno encontró un aumento significativo de 840% en el riesgo cardiovascular de las usuarias de estrógenos (Jick *et al.*, 1978). Este último estudio, que se sale absolutamente de la tendencia antes expuesta, adolece de una serie de problemas metodológicos graves. Además, todas las mujeres tenían menos de 45 años de edad y se estudió sólo a 17 casos y a 34 controles, lo que aparece como extraordinariamente insuficiente.

Por último, existen tres estudios de control de población, dos de USA y uno de Inglaterra. Los tres demostraron reducción del riesgo cardiovascular en las usuarias de estrógenos del orden de 50%-70%.

El análisis detallado de la literatura médica referente al uso de estrógenos y protección cardiovascular en la postmenopausia, permite entender el cambio de actitud médica en este tema. Sin embargo, aún quedan preguntas por contestar. Ellas se relacionan a si la adición de progesterona a los esquemas de THR podrán anular el efecto beneficioso de la estrogenoterapia pura a nivel cardiovascular. Esto basado en que todas las progestinas, incluso la medroxiprogesterona, tienen algún efecto a nivel de lípidos séricos en dirección opuesta a la ejercida por los estrógenos. Sin embargo, hay datos alentadores, como el trabajo de Nachtigall *et al.* (1979), que utilizando terapia combinada evidenció también protección cardiovascular.

Otro punto que se debe demostrar es si estas experiencias, realizadas mayoritariamente en norteamericanas y europeas, son aplicables a otros grupos étnicos, como la población hispanoamericana. Finalmente, una nota de cautela respecto a la vía de administración de los estrógenos. La mayoría de los trabajos han utilizado la oral, que es la más usada en el mundo. La pregunta es: ¿puede obtenerse protección cardiovascular si se utiliza la vía parenteral, y específicamente los parches de estradiol? La respuesta no la conocemos. Lo que sí sabemos es que la vía transdérmica tiene un menor efecto hepático, por lo que en la dosis habitual de 50 µg de estradiol no produce cambios en las lipoproteínas, lo que sí se conseguiría con dosis mayores y en plazos mucho más prolongados. No obstante, es conocido que los cambios lipídicos no explican más del 50% de la protección cardiovascular; el otro 50% estaría dado por una acción directa a nivel vascular, donde se han encontrado receptores para estrógenos. Es muy probable que los estrógenos utilizados por vía parenteral tengan una acción directa a nivel vascular tan eficaz como los por vía oral, lo cual hace postular que los primeros serían también capaces de ejercer un efecto protector cardiovascular. Esperamos que en el futuro próximo se realicen estudios que aclaren este punto.

Cambios lipídicos inducidos por los estrógenos

En otro artículo de esta monografía se analizan en detalle los cambios favorables que ejercen los estrógenos, especialmente por vía oral, sobre las lipoproteínas sanguíneas. La única excepción estaría constituida por el ascenso de VLDL y de triglicéridos que, aunque potencialmente negativos y recientemente reconocidos como factor de riesgo cardiovascular en mujeres, son de escasa

magnitud y no tienen una repercusión clínica. Las pacientes con hipertrigliceridemia familiar, en cambio, tienen contraindicación formal al uso de estrógenos por vía oral. En nuestra práctica evitamos el uso de THR por vía oral en pacientes con hipertrigliceridemia (diabetes mellitus, obesidad) superior a 300 mg/dl, a menos que se haya normalizado este trastorno, por medios dietéticos o farmacológicos.

Respecto a las progestinas, dado que todas ellas tienden a anular los efectos de los estrógenos sobre las lipoproteínas, lo ideal es utilizar la mínima dosis posible (sólo para evitar el aumento del riesgo de cáncer de endometrio inducido por la estrogenoterapia pura), y elegir la droga menos androgénica, ya sea el acetato de medroxiprogesterona, la progesterona pura o algún norderivado débil.

Efectos de los estrógenos a nivel vascular

Se ha estimado que el 50% de la protección cardiovascular no es mediada por cambios en las lipoproteínas, sino que se debería a un efecto vascular directo u otro efecto aún no investigado. Estudios en animales, incluyendo primates, han demostrado la presencia de receptores de estrógenos en el miocardio y en la aorta, los cuales son funcionales. En el ser humano también se ha demostrado vasodilatación arterial al administrar estrógenos. Por otra parte, estudios en animales prueban que el estradiol es capaz de producir una vasodilatación arterial en forma tan rápida que se cree que el mecanismo involucrado no puede ser de tipo genómico (activación de receptor nuclear, síntesis de proteína, etcétera), sino que sería de tipo antagonismo directo de los canales del calcio. Este es un campo fascinante y de gran desarrollo, que probablemente nos dará muy pronto información respecto a todos los efectos vasculares directos de los estrógenos que explican parte importante de la cardioprotección demostrada en los numerosos estudios epidemiológicos.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Bush TL y Miller-Bass K. Oestrogen therapy and cardiovascular disease: do the benefits outweigh the risks? En *Bailliere's Clinical Obstet Gynecol* 1991; 5(4):889-913.
2. Eaker y Castelli. Coronary heart disease and its risks factors among women in the Framingham Study. En Eaker E, Packard B, Wenger N *et al.* (Eds.). *Coronary Heart Disease in Women* 1987, pp 122-130. New York: Haymarket Doyma.
3. Gruchow HW, Anderson AJ, Barboriak JJ *et al.* Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115:954-963.
4. Jensen J. Effects of sex steroids on serum lipids and lipoproteins. En *Bailliere's Clinical Obstet Gynecol* 1991; 5(4):867-887.
5. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD *et al.* Estrogen replacement therapy. II. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54:74-79.
6. Wilson PWF, Garrison RJ y Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. *N Engl J Med* 1985; 313:1038-1043.
7. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Huges MA *et al.* Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150:2557-2562.