

TRATAMIENTO HORMONAL DE LA PACIENTE MENOPAUSICA CON ENFERMEDAD CORONARIA ISQUEMICA

Jorge León Galindo, M.D.FACC

Internista Cardiólogo

Departamento de Medicina Interna

Fundación Santafé de Bogotá

Asociación Médica de los Andes.

Las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos y los Europeos. Ha sido la primera causa de muerte desde 1908. En los Estados Unidos la mortalidad debida a Enfermedad Coronaria alcanzó un pico máximo en la mitad de la década de los 60 y desde entonces ha ido disminuyendo progresivamente en los últimos veinte años. Sin embargo esta disminución ha sido más lenta en las mujeres. La incidencia de Enfermedad Coronaria, al contrario de la mortalidad por esta causa, ha aumentado en las mujeres, diferente a lo ocurrido en los hombres. Una mujer de 50 años tiene un 46% de probabilidades de desarrollar enfermedad coronaria durante su vida y un 31% de morir por esta causa. En ese país ocurren anualmente 300.000 muertes en mujeres debido a la enfermedad coronaria. Las manifestaciones de enfermedad coronaria ocurren 10 años más tarde que en el hombre. El principal problema que ha tenido la investigación para encontrar la verdadera incidencia de la enfermedad coronaria en la mujer es debido a que casi todos los estudios se han realizado en hombres solamente, como el U.S. Physicians' Health Study, el Multiple Risk Factor Trial (MRFIT) o los VA Cooperative Studies. Para aclarar esa duda el Instituto de Salud de los EEUU (NIH), inició un estudio llamado Women's Health Initiative, diseñado para juntar información epidemiológica y de intervención clínica y paraclínica en una amplia población grande de mujeres. Dicho estudio durará 10 años en ser realizado. En Colombia, después del trauma, las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en ambos sexos.

Mientras se obtienen los resultados del Women's Health Initiative, en la actualidad se tienen las siguientes estrategias para la prevención primaria de la enfermedad coronaria en el sexo femenino:

Estrategias para Prevención Primaria:

- Reducción del Colesterol
- Terapia de Reemplazo Hormonal
- Tratamiento de la Hipertensión
- Ejercicio
- profilaxis con Aspirina
- Dejar de fumar
- Vitamina E

Sin embargo las recomendaciones dadas por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel y por el USPSTF sobre el tamizaje de los niveles plasmáticos de colesterol en individuos mayores de 20 años, posiblemente no es aplicable en las mujeres. Las publicaciones del Natio-

nal Heart and Lung Institute han informado una relación entre los niveles de colesterol total y la enfermedad coronaria. Sin embargo la relación de los niveles de colesterol total con las muertes por EC es diferente entre ambos sexos. La curva de la gráfica en el hombre muestra que mientras aumenta las cifras de C.T., aumenta las muertes por esta causa, pero la curva en las mujeres indica que a medida que sube el colesterol total, la mortalidad permanece igual. Algunos autores han investigado la importancia que tienen como factores predictivos las subfracciones de los lípidos en las mujeres. Los LDL no parece que sean un factor predictivo muy fuerte, mientras que los HDL aparecen que sí pueden ayudar en evaluar el riesgo cardiovascular. Hasta este momento no hay una clara evidencia que el colesterol total o los dos LDL sean un factor significativo en la muerte por enfermedad cardiovascular en la mujer; aún existe menos evidencia sobre el riesgo que estos factores tienen sobre las mujeres de edad avanzada. Por los estudios que han sido publicados hasta este momento, parece que se debe hacer énfasis para disminuir el riesgo cardiovascular en la mujer, el aumentar los hDL, que en bajar los LDL.

Para entender el efecto que producen los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres postmenopáusicas es importante conocer su patogénesis, para así aplicar la prevención y el tratamiento. En la mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria, existen varios factores de riesgo en el mismo individuo, cada uno de ellos contribuye con un porcentaje diferente al riesgo total, no siendo una sumatoria aritmética sino geométrica. Algunos de estos factores presentan una influencia más fuerte que otros en la prevalencia de la enfermedad coronaria. Estos factores de riesgo coronario son diferentes en ambos sexos por muchos motivos pero principalmente por la diferencia hormonal sexual que existe.

Los principales factores de riesgo coronario en la mujer son: la obesidad, los lípidos plasmáticos, la hipertensión, la diabetes mellitus, la vida sedentaria, el cigarrillo, el stress psíquico, el aumento de la viscosidad sanguínea, la historia familiar y la deficiencia estrogénica postmenopáusica.

Es un hecho que las mujeres de edad media y de edad avanzada tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular, especialmente luego de llegarles la menopausia. Por esto ha surgido la duda si el factor principal es la edad, o la deficiencia fisiológica estrogénica. Por esto ha surgido la duda si el factor principal es la edad y es la deficiencia estrogénica en la mujer, la cual se inicia algunos años antes de la menopausia y se hace evidente con la suspensión menstruación.

Esta observación fue reportada inicialmente por el estudio de Framingham y confirmada luego en otros trabajos⁸. Varios de estos estudios epidemiológicos se han realizado sobre el efecto del reemplazo estrogénico en mujeres postmenopáusicas; han indicado una disminución significativa en el riesgo de la enfermedad cardiovascular en las mujeres que recibieron reemplazo estrogénico comparadas con el grupo control²⁻³.

Tres estudios se realizaron administrando reemplazo estrogénico a mujeres postmenopáusicas que tenían estenosis coronarias comprobadas en la arteriografía⁴⁻⁶. En los 3 se demostró una reducción en el riesgo de enfermedad coronaria y en el último, Croft y col demostraron una prolongación en la vida de pacientes con enfermedad coronaria isquémica severa⁷.

En el Milwaukee Cardiovascular Data Registry, Gruchow y col⁴ estudiaron 933 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 75 años de edad y las dividieron en dos grupos: las que utilizaron estrógenos y las que no los utilizaron. Les realizaron arteriografía coronaria para evaluar el grado de oclusión de las arterias coronarias. Los resultados fueron impactantes en las mujeres que tomaron estrógenos, además se encontró un aumento también significativo en los índices de oclusión relacionado con la edad en el grupo que no tomó estrógenos ($p > 0.001$), pero así en las que los tomaron ($p = 0.50$). Los resultados estadísticos de este estudio demostraron que el efecto protector de los estrógenos en las mujeres postmenopáusicas fue estadísticamente significativo e importante en la disminución de la enfermedad coronaria obstructiva en estas pacientes. Este efecto fue independiente del tipo de menopausia y de otros factores de riesgo, pero no fue independiente respecto de los niveles plasmáticos de las HDL-C. Posiblemente este mecanismo biológico puede ser el que disminuye el riesgo de oclusión coronaria en mujeres postmenopáusicas con reemplazo estrogénico⁴. Estudios realizados anteriormente a éste fueron un tanto contradictorios, comenzando por estudio de Framingham publicado por Wilson y col.⁸, quien no reportó diferencia entre las muertes cardiovasculares y las muertes totales en mujeres postmenopáusicas que tomaron estrógenos y las que no los tomaron. En el análisis de este estudio se encontraron fallas como por ejemplo la inclusión de la angina de pecho, como un indicador de enfermedad que tomaron estrógenos en el pasado o durante la realización del análisis. Otro estudio realizado por Stampfer y col.⁹ reportó una disminución en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica entre enfermeras que utilizaron estrógenos en la menopausia. McFarland y col.⁵ dieron soporte a la hipótesis que el uso de los estrógenos en mujeres postmenopáusicas disminuye en forma significativa la incidencia de enfermedad coronaria isquémica.

El mecanismo por el cual los estrógenos disminuyen la incidencia de enfermedad coronaria isquémica del corazón son múltiples. Se ha encontrado en el 50% de los pacientes un efecto favorable en los niveles plasmáticos de los lípidos¹⁰, esto incluye elevación de los HDL-C (incluyendo las subfracciones HDL-2, HDL-3 y las apoproteínas Apo-AI y las Apo-AII) y una disminución en LDL-C¹¹. Ha despertado un interés especial el aumento significativo producido por los estrógenos de los niveles de Apo-al. Esta fracción disminuye en los muchachos postpuberales, permanece estable en las niñas

postpuberales y disminuye en las mujeres postmenopáusicas. Se presume que es un factor protector de las arterias coronarias facilitando la salida del colesterol de las células.

Los estrógenos tienen acciones conocidas que potencialmente podrían influir sobre la aterogénesis y la trombogénesis. Disminuye los LDL entre un 10% - 15% a la dosis diarias usual de 0.625 mgs; aumentan los HDL entre un 10-15%; tienen un efecto desconocido sobre los vasos sanguíneos, lo cual posiblemente es el mayor efecto protector contra eventos cardiovasculares; disminuyen la producción plaquetaria de trombozanos A2 (aumentan el deslizamiento plaquetario) y aumentan la producción endotelial de prostaciclina (teóricamente disminuye la trombogénesis) y también produciendo esta prostaciclina una vasodilatación junto con el óxido nítrico que aumenta por el estímulo de los estrógenos; también puede producir efectos de vasodilatación independiente del endotelio. Estudios han demostrado que también producen disminución del fibrinógeno plasmático¹² y poseen propiedades de bloqueadores de los canales de calcio¹³.

Se han publicado 3 estudios de metaanálisis, los 3 encontraron que las mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal (THR), tuvieron entre un 35%-45% de menor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en relación con las que no tomaron la THR. Tal vez los 3 estudios más importantes realizados hasta ahora son el Lipid Research Clinics Program, el Nurses' Health Study y el Leisure World Study.

Las mujeres postmenopáusicas tratadas con reemplazo estrogénico usualmente reciben progestágenos en forma cíclica o continua para contrarrestar el efecto de los estrógenos sobre el endometrio y prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer¹⁴. Los progestágenos tienen un efecto desfavorable sobre los lípidos plasmáticos. Aumentan los LDL y la Apo-B y disminuyeron los HDL, HDL2, Apo-AI y los triglicéridos; por esto pueden contrarrestar en efecto benéfico de los estrógenos. Por esta razón no se recomienda su uso rutinario. Los derivados del C-21 como la medroxiprogesterona (progesterona no androgénica), este efecto parece ser menor; en bajas dosis parece que el efecto desfavorable es casi nulo. La progesterona natural parece no tener ningún efecto en los niveles de lípidos plasmáticos y no se considera aterogénica. En los vasos coronarios la progesterona produce en efecto vasoconstrictor al parecer por un efecto anti-prostaciclina al bloquear el efecto de los estrógenos¹⁵.

En resumen, se puede concluir que la deficiencia fisiológica de estrógenos (menopausia) se debe considerar como un factor de riesgo independiente y mayor de la enfermedad arterioesclerótica del corazón en la mujer. Muchos estudios han demostrado que el reemplazo estrogénico en la mujer postmenopáusica disminuye en forma significativa la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca, disminuyendo la morbilidad y mortalidad por esta causa. La terapia con estrógenos es beneficiosa para mujeres con enfermedad coronaria o con factores de riesgo cardiovascular. Parece que la progesterona no disminuye la acción protectora de los estrógenos y hay que esperar los resultados de los estudios prospectivos que se están realizando para poder valorar mejor el riesgo sobre la aparición de cáncer de seno en mujeres que toman THR.

BIBLIOGRAFIA

1. Reynolds E. Preventing Coronary Heart Disease in Women. *Advances in Internal Medicine*.
2. Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of obesity and risk coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 332: 882-889.
3. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
4. Gruchow HW, Anderson AJ, Barboriak JJ, Sobocinski KA. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954-963.
5. McFarland KF, Boniface ME, Hornung CA, Earnhardt W, Humphries JO. Risk factors and noncontraceptive estrogen use in women with and without coronary disease. *Am Heart J* 1989; 117: 1209-1214.
6. Croft P, Hannaford PC. Risk factors of acute myocardial infarction in women: evidence from the royal college of General Practitioners' oral contraceptive study. *Br Med J* 1989; 298: 165-168.
7. Sullivan JM, Zwang RV, Hughes JP et al. Estrogen replacement and coronary artery disease: effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-2562.
8. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: Framingham Study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-1043.
9. Stampfer MJ, Colditz Willet WC. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease; ten years follow-up from Nurses' Health Study. *N Engl J med* 1991; 325: 756-762.
10. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1406-1016.
11. Mathews RA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Cagginla AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-646.
12. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of Estrogen-Progestin regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. The Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
13. Collins P, Rosano GMC, Jiang C et al. Cardiovascular Protection by Estrogen: a Calcium antagonist Effect *Lancet* 1993; 341: 1264-1265.
14. Padwick ML, Pryse-Davis J, Whitehead MI. A simple method for determining the optimal dose of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986; 315: 930.
15. Ettinger B. Hormone replacement and coronary heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990; 17: 741-757.