RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER. TRATAMIENTO HORMONAL DE LA PACIENTE MENOPÁUSICA CON ENFERMEDAD CORONARIA ISQUÉMICA

Jorge León Galindo, MD, FACC*

*Profesor Asociado de Medicina y Cardiología. Facultad de Medicina. Escuela Colombiana de Medicina. Santafé de Bogotá.

Las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en hombres y mujeres en países como los Estados Unidos y los Europeos. En Colombia luego del trauma, las enfermedades cardiovasculares también son las mayor causa de morbilidad y mortalidad en ambos sexos.

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 primordialmente por la diferencia hormonal sexual que existe.

Los principales factores de riesgo coronario en la mujer son : la obesidad, los lípidos plásticos, 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 tiene un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aumentando, especialmente luego de llegarles a la menopausia. Por esto ha surgido una duda si el factor principal es la edad, o la deficiencia fisiológica estrogénica. Estas observaciones indican que existe un factor diferente a 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 superación de la menstruación.

Esta observación fue reportada inicialmente por el estudio de Framingham y confirmada luego en otros trabajos. Varios estudios epidemiológicos se han realizado sobre el efecto de reemplazo estrogénico en mujeres postmenopáusicas, estos han indicado una disminución significativa en el riesgo de la enf. Cardiovascular en las mujeres que recibieron reemplazo estrogénico comparadas con el grupo control.

Tres estudios se realizaron administrando reemplazo estrogénico a mujeres postmenopáusicas que tenían estenosis coronarias comprobadas en la arteriografía . En los tres casos se demostró una reducción en el riesgo de enf. Coronaria y el último estudio Croft y col. Demostraron una prolongación en la vida de pacientes con enfermedad coronaria isquémica severa.

Es el Milwauke Cardiovascular Data Registry, Gruchow y col. 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 las utilizaron y les realizaron arteriografía coronaria para evaluar el grado de oclusión de las arterias coronarias. Los resultados fueron impactantes en las mujeres que tomaron estrógenos: el grado de oclusión de las arterias coronarias fue significativamente menor en relación a las que no tomaron estrógenos, además se encontró un aumento también significativo en los índices de oclusión relacionados con la edad en el grupo que no tomo estrógenos ($p<0.001$), pero no así en las que tomaron estrógenos ($p=0.50$). Los resultados fueron impactantes en las mujeres que tomaron estrógenos: el grado de oclusión de las arterias coronarias fue significativamente menor en relación a las que no tomaron estrógenos, además se encontró un aumento significativo en los índices de oclusión relacionado con la edad en el grupo que no tomó estrógenos ($p<0.001$), pero no así en las que tomaron estrógenos ($p=0.50$). 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 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 estrogénico. Estudios realizados anteriormente a éste fueron un tanto contradictorios, comenzando por estudio de Framingham publicado por Wilson y col. Quien no reporto diferencia entre las muertes cardiovasculares y las muertes totales en mujeres postmenopáusicas que tomaron estrógenos y las que no lo tomaron. En el análisis de este estudio se encontraron fallas como por ejemplo la inclusión de la angina de pecho como un indicador de enf. Coronaria isquémica, o la no distinción clara entre las que tomaron estrógenos en el pasado o durante las realización del análisis. Otro estudio realizado por Stampfer y col. Reportó una disminución en el riesgo de enf. Coronaria entre enfermeras que utilizaron estrógenos en la menopausia. McFarland y col. Dieron soporte a la hipótesis que el uso de los estrógenos en mujeres menopáusicas disminuye en forma significativa la incidencia de enf. Coronaria isquémica.

El mecanismo por el cual los estrógenos disminuyen la incidencia de enf. Isquémica del corazón son múltiples. Se ha encontrado en el 50% de los pacientes un efecto favorable en los niveles plasmáticos de los lípidos. Esto incluye elevación de los HDL-C (Incluyendo las subfracciones HDL-2, HDL-3

y las aproteínas Apo-AI y las Apo-AII) y una disminución en LDL-C. Ha despertado un interés especial el aumento significativo producido por los estrógenos de los niveles de Apo-AI. 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.

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 cáncer. Los progestágenos tiene un efecto desfavorable sobre los lípidos plasmáticos. Aumentando los LDL y la Apo-B y disminuyen los HDL, HDL2, Apo-AI y los triglicéridos, por esto pueden contrarrestrar el efecto benéfico de los estrógenos. Por esta razón no se recomienda su uso rutinario. Los derivados del C-21 como las medroxiprogesterona en este efecto parece ser menor; 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 un efecto vasoconstrictor al parecer por un efecto antiprostaciclina al bloquear el efecto de los estrógenos12.

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 cardiaca, por lo tanto decrece la morbilidad y mortalidad por esta causa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of obesity and risk of coronary Herat disease in women. Engl J Med 1990; 332: 882-889.

2. Stampfer MJ, colditz Ga. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quiantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med 1991; 20: 47-63.

3. Gruchow HW, Anderson AJ, Barboriak JJ, Sobocinski KA. Postmenopausal use of esytogen and oclusion of coronary arteries. Am Heart J 1988; 115: 954-963.

4. McFarland KF, Boniface ME, Hornung CA, Earnung 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.

5. Croft P, Hannaford PC. Risk factors of acute myicardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioner´s oral contraceptive study. Br. Med J 1989; 298: 165-168.

6. 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.

7. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use. Cigarette smoking, and cardiovascular morbility in women over 50: Framingham Study. N Engl J Med 1985; 313: 1038-1043.

8. Stampfer JM, Colditz Ga, Willett WC. Postmenopausal estrogen Therapy and cardiovascular disease: ten years follow-up fron Nurses´Health Study. N Engl J Med 1991; 325: 756-762.

9. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 236: 1406-1416.

10. Mathews Ra, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Cargginla AW, Wing RR: Menopause and risk factor for coronary heart disease. N Engl J Med 1989; 321: 641-646.

11. Padwick ML, Pryse-Davis J, Whitehead MI. A simple method for determing the optimal dose of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. N Engl J Med 1986; 315: 930.

12. Ettingeer B. Hormone replacement and coronary heart disease. Obstet Gynecol Clin North Am 1990; 17: 741-757.

LIPIDOS, OBESIDAD Y CLIMATERIO

Santiago Palacios, M.D.*

*Director del Instituto de Investigación Clínica en Ginecología y Metabolismo. Presidente de la Fundación Europea Mujer y Salud. Madrid España.

Resumen

La menopausia con su hipoestronismo condiciona una serie de efectos adversos en los lípidos y lipoproteínas séricas, que junto a los cambios que se producen en los vasos sanguíneos justifican el incremento del riesgo coronario. Por otra, el peso corporal aumenta

entre los 42 y 50 años unos 4-5 kgs. Debido al cambio de alimentación, la disminución del ejercicio físico y del metabolismo.

Finalmente, la disminución de los estrógenos en el climaterio reduce la actividad lipolítica en la grasa abdominal y de la lipoproteinlipasa en el tejido adiposo femoral, siendo responsables estos dos hechos de una alteración de la distribución de la grasa corporal y añade otro factor de riesgo cardiovascular.

Summary

The menopause with its o estrogen deficiency induces a series of adverse efects in the lipids and seric lipoproteins that together with the changes that the arterial walls produce justify the increase in coronary risk. On the other hand, The body weight increases by 4 to 5 kg between the ages of 42 and 50 because of the change of alimentation, the decrease of physical exercise and the metabolism. Finally, the decrease of the estrogens in the climateric reduces the lipolytic activity in the abdominal adipose tissue and lipoprotein lipose in the femoral adipose tissue, these two activities beging responsible of an alteration of the distribution of the body fat and adding another factor of cardiovascular risk.

Existen numerosas evidencias que muestran una clara relación entre los niveles de colesterol en suero y el riesgo de enfermedad cardiaca. Recientes investigaciones han señalado que una reducción de un 10% en los niveles de colesterol están asociados a un 10% de reducción en el riesgo de enfermedad coronaria en un período de 4 años y de un 20% para períodos más largos. Estas relaciones están presentes tanto en la mujer mayor como en la joven y en todos los grupos raciales.

Una de las consecuencias a largo plazo del cese de la función ovárica es el incremento del riesgo cardiovascular, hecho que se observa de forma muy clara en aquellas mujeres con menopausia precoz, ya sea espontánea o secundaria a cirugía o quimioterapia.

Las mujeres en edad fértil tienen una frecuencia de patología vascular mucho más baja que los varones, ello parece estar en relación con unos niveles más elevados de colesterol-HDL (c-HDL), ventaja que tiende a perder la mujer con la menopausia y que recupera al recibir el tratamiento hormonal sustitutivo (T.H.S) con estrógenos que elevan el c-HDL. A partir de los 40-50 años, también se elevan los niveles séricos del colesterol-LDL (c-LDL) en la mujer, y a partir de los 60 años estos niveles son superiores al varón, lo que justifica así mismo el riesgo cardiovascular aumentando después de la menopausia.

En los últimos años han sido descritos en innumerables trabajos, las modificaciones favorables de los estrógenos sobre las fracciones lipoproteicas. Estas modificaciones son precisamente las opuestas al patrón aterogénico de las lipoproteínas, es decir, que los estrógenos van a producir un descenso de los niveles de c-LDL y al mismo tiempo a lograr un incremento de la fracción protectora c-HDL. Incluso dentro de esta última, el incremento va a corresponder a la subfracción c-HDLsub2. La acción positiva de los estrógenos de cara al metabolismo lipídico se debe a: 1- Inducción de la síntesis de receptores de c-LDL. 2- Destrucción de la lipasa hepática que degrada el c-HDL. 3- Aumento del catabolismo del c-LDL en los propios vasos arteriales y 4- Modificación de la actividad transfer de los fosfolípidos hepáticos.

Los gestágenos en general, aumentan los niveles de c-LDL y disminuyen o no modifican los c-HDL. Se han realizado múltiples trabajos intentando encontrar el gestágeno ideal. De estos trabajos se deriva que los 19 Nor-derivados son los que más alteraciones lipídicas producen y que por otra parte existe una relación dosis/respuesta.

Al llegar a la menopausia el déficit estrogénico induce una disminución del metabolismo y si añadimos el cambio en los hábitos alimenticios y la disminución del ejercicio físico que ocurre a partir de esta época, se explica el aumento de peso (entre 4-5 Kg) de la mujer en estos años.

Más importancia que el aumento de peso tiene la distribución de la grasa corporal que ha sido reconocido como un predictor independiente de enfermedad cardiovascular en las mujeres.

Los estrógenos tienen un alto poder de actividad lipolítica en la grasa abdominal y una alta actividad sobre la lipoproteinlipasa en el tejido adiposo femoral contribuyendo de esta manera a la distribución periférica de la grasa. La menopausia con su cese estrogénico da lugar a una distribución central de la grasa corporal y a un aumento del riesgo cardiovascular postmenopáusico. Los estrógenos evitan este proceso.

En definitiva la actuación de los estrógenos a diferentes niveles, entre ellos el metabolismo lípido y la distribución grasa, son responsables de que se estime que su administración reduzca en un 40 –50% el riesgo de enfermedad coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bus TL, Fried LP, Barret-Connor E. Cholesterol, lipoproteins, and coronary heart disease in women. Clin Chem 1988; 34: B60-B70.

2. Sorva R, Kuusi T, Dunkel L, Taskinen MR. Effects of endog, 1988; 66(2): 408-413.

3. Palacios S, Menéndez C, Jurado AR, Vargas JC. Effects of estradiol administration via different routes on the lipid profile in women with bilateral oophorectomy. Maturitas 1994; 18: 239-244.

4. Haarbo J, Marslew U, Gotfresen A, Chistiansen C. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy Prevents Central Distribution of Body Fat After Menopause. Metabol, 1991; 40(12): 1323-1326.

5. Palacios S. Protocolos terapéuticos en Menopausia. De Mirpal,1994.