

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Suplemento
Supplement **4** Noviembre-Diciembre
November-December **2003**

Artículo:

Menopausia y enfermedad cardiovascular

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Menopausia y enfermedad cardiovascular

Joseph W. Goldzieher*

En el último año aproximadamente en los Estados Unidos, el principal tema de discusión con respecto al manejo de la menopausia ha sido la relación entre la terapia de reemplazo hormonal con la prevención (tanto primaria como secundaria) de enfermedad cardiovascular. Actualmente existe una gran controversia debida a dos reportes (llamados HERS y WHI) patrocinados por el Instituto Nacional de Salud, los cuales son grandes ensayos clínicos aleatorios y por ende supuestamente de mayor confiabilidad que las investigaciones epidemiológicas de caso/control o prospectivas (no aleatorias) estándares. La intención de esta presentación es colocar en perspectiva esta actual controversia.

Existen tres fuentes de información disponibles. Primero, experimentos biológicos a nivel del organismo, estructura, mecanismo celular y molecular, tanto en humanos como en animales. El término, experimento necesita ser enfatizado, ya que implica certeza, confiabilidad, reproducibilidad y causalidad directa de este tipo de investigación, en contraste con la naturaleza de las investigaciones epidemiológicas. Segundo, existen varios procedimientos epidemiológicos tales como los estudios caso/control y los estudios prospectivos, que intentan por varios medios evitar los problemas inherentes del sesgo y confusión (Cuadro I) en este tipo de investigación. En la tercera categoría se encuentran los ensayos clínicos ciegos, aleatorios, controlados con placebo de un procedimiento en particular, siendo la intención el evitar o eliminar cuanto sea posible los sesgos y confundidores de los otros procedimientos epidemiológicos.

Cuadro I. HRT y epidemiología cardiovascular sesgos y confundidores

Genética	Tabaquismo
Peso Corporal	Ejercicio
Alcohol	Estado Socioeconómico
Sesgo usuario saludable	Sesgo de selección propio
Sesgo de adherencia	Sesgo diagnóstico
Sesgo placebo	Sesgo intervención
Estado menopausia	Coagulopatías
Hipertensión	Inflamación (proteína C reactiva)
HDL, LDL, TG, Lp(a)	
Otros medicamentos CV	

Existe una enorme literatura experimental sobre el efecto de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular en todos los niveles, desde estructuras completas y su función, hasta mecanismos moleculares. Se pueden consultar tres revisiones.¹⁻³ El tiempo no permite la discusión de esta evidencia, pero un aspecto con importancia crítica, la de la aterogénesis en un modelo primate, el mono cynomolgus, requiere atención. Con una dieta aterogénica, estos animales desarrollan ateromas coronarios que son histológicamente idénticos a los ateromas encontrados en arterias coronarias humanas. Aún más, el perfil de lipoproteínas plasmáticas de estos animales es idéntico al de los humanos y responde de manera similar a la administración de estrógenos y varias progestinas. Los experimentos iniciales fueron llevados a cabo exponiendo a grupos de animales con una dieta aterogénica a dos años de tratamiento con combinaciones de estrógeno/progestina tal y como son utilizados en la anticoncepción hormonal humana, o a ninguna hormona. Los regímenes de anticoncepción crearon un perfil de lipoproteínas altamente adverso (HDL baja, LDL alta), similar a los cambios vistos en mujeres, pero mucho más severos. En base a estos cambios en lípidos, se predijo que el área total de formación de ateroma se incrementaría en un 165% comparado con las coronarias de animales únicamente en la dieta aterogénica. De hecho, se observó que la formación de ateroma disminuyó en un 55% por debajo de la de los animales control en la dieta aterogénica. En otras palabras, la gran cantidad de estrógeno en la formulación anticonceptiva *prevenía* la aterogénesis esperada de los cambios en los lípidos y también, en gran parte, la causada por la dieta aterogénica por si sola. Las implicaciones de este experimento son enormes y estos estudios se han repetido y expandido.⁴

Claramente, la siguiente pregunta es, que pasa con los efectos del estrógeno solo o del estrógeno en combinación con progestina, de manera similar a los regímenes de reemplazo en menopausia. Tales experimentos también fueron llevados a cabo en estos primates y los resultados fueron publicados en 1999.⁵ Estos resultados mostraron que el efecto adverso de la dieta aterogénica se reducía en más de la mitad (Figura 1) por medio de los estrógenos, ya sea estradiol solo o con estrógenos equinos conjugados (EEC). La administración de progesterona sola, de manera concurrente, no afectó este resultado, pero el uso de la

* M.D. F.A.C.E. F.A.C.O.G, Texas Tech University Health Sciences Center, School of Medicine, Amarillo Texas

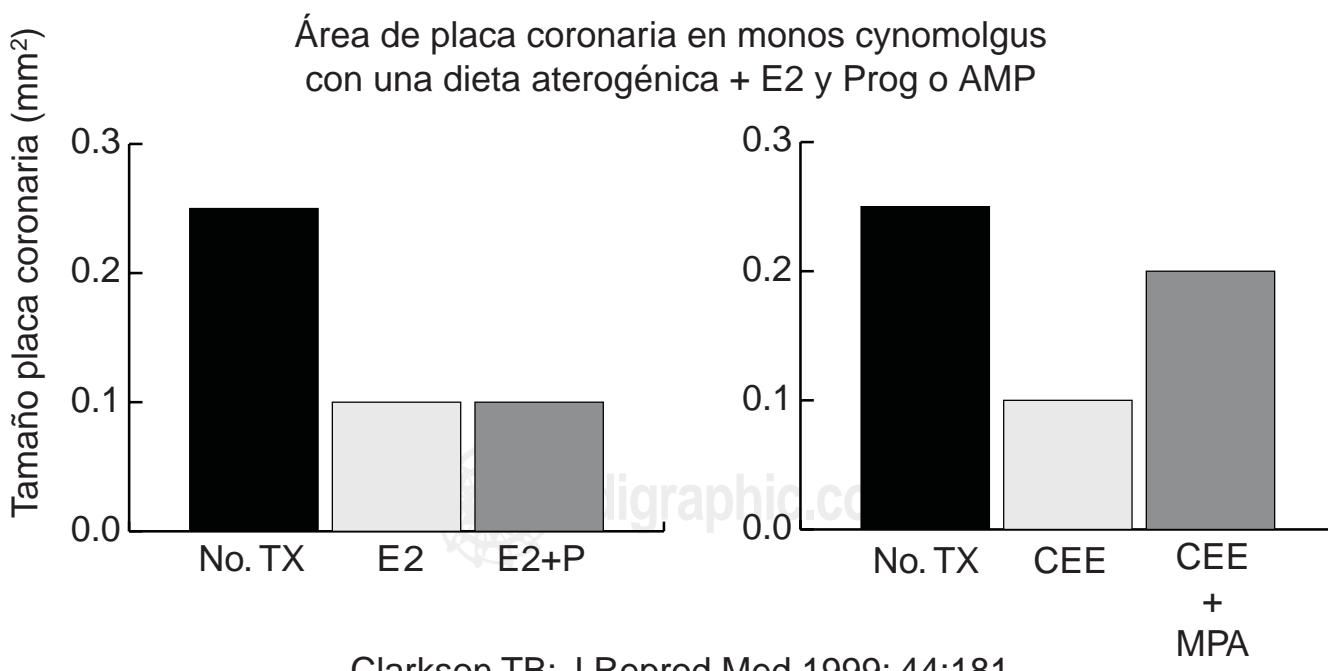
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Joseph W. Goldzieher M.D. 626 Metropolitan Professional Building, 1303 McCullough. San Antonio Texas 78212, USA. Fax.: 001(210)227-9301.

progesterina sintética, acetato de medroxiprogesterona (APM), disminuyó el efecto benéfico del estrógeno en más del 50%. Claramente, algunas progestinas son más "antiestrogénicas" – en este aspecto- que otras. Esto es importante porque la MPA es la progestina que se usa casi invariablemente en los ensayos clínicos de terapia de reemplazo hormonal y en particular, en los ensayos HERS y WHI.

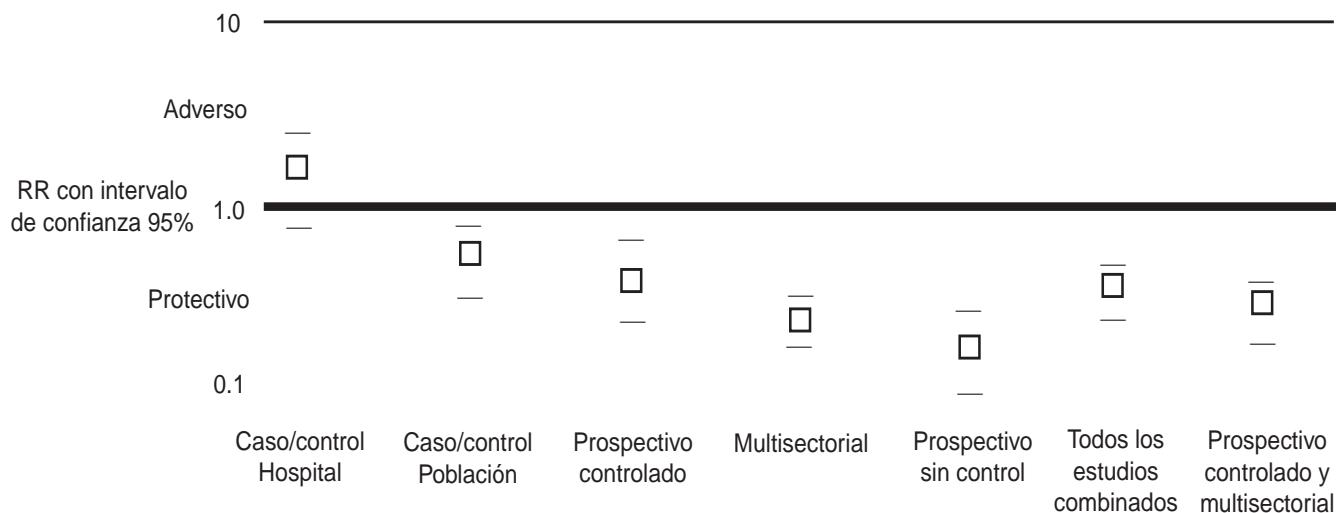
Una búsqueda de la literatura en el idioma inglés aporta más de 3300 resúmenes que tratan sobre el estrógeno y la enfermedad cardiovascular. Claramente, esto es un cuerpo de información demasiado grande para ser tratado en este momento. Debemos seleccionar unos cuantos de los estudios epidemiológicos mayores para ilustrar la tendencia de los hallazgos. Un estudio que sobresale de los ensayos prospectivos que examinan el efecto preventivo del uso de estrógeno en menopausia sobre la enfermedad cardiovascular (ECV) *primaria* es el Boston Nurses' Health Study (Estudio de Salud de Enfermeras de Boston) que ha, a lo largo de varias décadas, ingresado más de 150,000 enfermeras registradas como sujetos de observación. Similar a otros tipos de estudio (Figura 2) esta investigación encuentra una reducción del 35 al 50% de eventos cardiovasculares, principalmente enfermedad cardiaca coronaria, en las usuarias de estrógenos (Figura 3). Probablemente son más importantes los datos de mujeres que, en algún punto, discontinúan su terapia de reemplazo hormonal (HRT por sus siglas en Inglés). En 1996,

Grodstein y cols. Reportaron una disminución del 40% en el riesgo relativo de ECV en las usuarias *actuales* de hormonas. En las mujeres que discontinúan el uso de HRT, cuando habían transcurrido 5-9 años sin uso, la disminución benéfica en el riesgo relativo había disminuido a 20% aproximadamente, y en las mujeres que habían desistido por 10 años o más, el riesgo de ECV no era diferente de las enfermeras que nunca habían usado estrógenos.⁶ Claramente, la protección cardiovascular toma tiempo para hacerse evidente y persiste por un periodo menor a una década después de la discontinuación. Las implicaciones para el uso de estrógenos a largo plazo son claras.

En contraste con los resultados previos y con otros resultados epidemiológicos similares es el reporte reciente del ensayo aleatorio controlado con placebo de la WHI de EEC/AMP administrado a lo largo de un periodo de 5.2 años.⁷ Aunque este estudio de 16,000 mujeres estaba intencionado para estudiar la prevención *primaria* de ECV, de hecho excluía mujeres que tenían síntomas de menopausia significativos al ingreso y acabaron con un 67% de la población de 60 años o mayores, y con un 31% que ya tenían hipertensión y un 42% con evidencia de ECV subyacente, incluyendo tratamiento con varios fármacos cardiovasculares. Claramente, es probable que las mujeres con 10 años de post-menopausia tengan algo de enfermedad cardiovascular, así que la noción de que este ensayo trata con la prevención primaria de ECV es dudosa.



Riesgo Relativo (RR) de Enfermedad Cardiaca Coronaria en Mujeres Recibiendo Estrógeno por Tipo de Estudio*



*Heterogeneidad por diseño de estudio significativo ($p < 0.001$).

Fuente: Stampfer MJ, Colditz GA. Preventive Medicine 1991;20:47-63

Figura 2

Riesgo Relativo Ajustado de Muerte Entre Mujeres Posmenopáusicas Usuarias de Hormonas vs. Nunca Usuarias - Nurses' Health Study, 1976 -1994

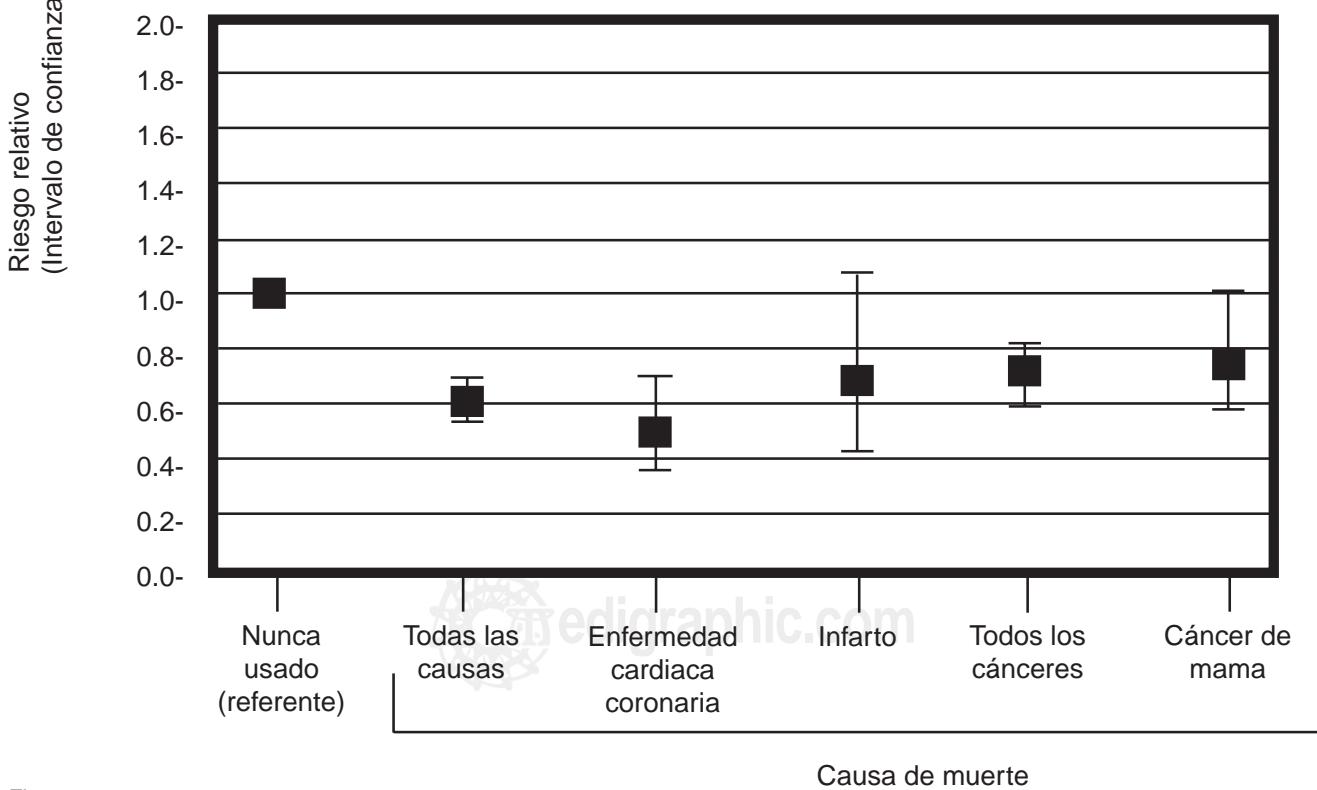


Figura 3

Además, el iniciar la terapia de reemplazo hormonal a los 10 años de post-menopausia es poco típico del cuidado de la menopausia que concierne a la mayoría de los médicos clínicos. Y finalmente, el iniciar una HRT *diaria, de potencia completa* a partir del primer día en adelante, no es ciertamente el tipo de cuidado que un clínico con experiencia iniciaría en sus pacientes – por lo menos si desea evitar quejas masivas de efectos adversos. De manera realista, es poco probable que un ensayo de placebo vs. HRT de potencia completa permanezca como un estudio ciego por mucho tiempo; de hecho, más de 3,400 de las 16,000 mujeres fueron quitadas del ciego por sus médicos en algún punto. Aproximadamente el 40% de cada grupo discontinuó antes de que el estudio fuera terminado, creando un problema severo para cualquier intento de evaluación los resultados.

¿Cuáles son los hallazgos de este estudio multimillonario de 5 años? Primero, hay dos observaciones no relacionadas a la enfermedad cardiovascular. El riesgo de fracturas (cadera, vertebral y otras) se redujo en un 23-34%. El riesgo de cáncer colorectal –el tercer cáncer más común en mujeres – se redujo en un 27%, las dos cifras son estadísticamente significativas.

Con respecto a la enfermedad cardiovascular, no existió una diferencia significativa entre el grupo placebo y el grupo con HRT con respecto a ataques cardíacos fatales y no fatales (todos los intervalos de confianza 95% ajustados de riesgo relativo incluyen 1) o infarto fatal y no fatal. En términos absolutos, existieron 7 ataques cardíacos más y 8 infartos más por cada 10,000 mujeres por año en el grupo de HRT, pero este incremento pudo haber ocurrido por casualidad. Desafortunadamente, debido al alto índice de discontinuación y otras complicaciones, el poder inicialmente intencionado del estudio para detectar una diferencia entre los grupos, *si es que uno existía*, no se logró y el reporte de los autores fracasó en el cálculo de que poder – o falta del mismo – pudo haber tenido la información final.

Existió un incremento estadísticamente significativo en el primer año aproximadamente de HRT de eventos tromboembólicos- trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar- como se ha reportado también con el uso de anticonceptivos orales y estrógenos de diseño (SERM). Interesantemente, en mujeres que ya estaban tomando fármacos para disminuir lípidos (estatinas), esta complicación no se observó, sugiriendo posiblemente una manera de evitar este raro y preocupante problema.

Esta investigación masiva, basada en un diseño epidemiológico que en principio es superior a los estudios caso/control o prospectivos no aleatorios, claramente muestra la enorme brecha entre lo que se puede lograr en teoría y lo que realmente ocurre en los ensayos clínicos mundiales. El mismo problema aparecerá nuevamente cuando examinemos los resultados del ensayo HERS, discutido a continuación.

Muy similar a la prevención primaria, la prevención *secundaria* – la acción de la HRT en mujeres con ECV conocida – tiene una enorme literatura que se extiende hacia atrás muchos años. Algunos de los estudios caso/control muestran una morbilidad y mortalidad muy diferentes entre las usuarias de HRT comparado con las no usuarias. En un estudio de angiografía coronaria en 90 mujeres post-menopausicas, Hong y cols.⁹ encontraron estrechamiento arterial en 68% de las no usuarias pero solo en el 22% de usuarias de HRT ($p = <.001$). En términos a la sobreviva a 5 y 10 años, las mujeres con estenosis coronaria moderada o severa por angiografía tenían un pronóstico marcadamente mejor si eran usuarias de HRT (Sullivan 1990). Se observó la misma tendencia en mujeres sometidas a cirugía de bypass, con una sobrevida a 10 años del 65% en no usuarias comparado con un 81% en usuarias de HRT (Sullivan 1997).

En contraste con los hallazgos previos, el gran ensayo HERSAleatorio controlado con placebo pintó un panorama diferente. Las mujeres en este estudio eran de edad promedio de 67 años, 57% eran obesas, 13% eran fumadoras, 24% con salud pobre o regular y 87% habían tenido un bypass u otros procedimientos quirúrgicos coronarios. Estaban aleatorizadas al mismo régimen de EEC/AMP que en el ensayo WHI o a placebo – nuevamente con una HRT de potencia completa siendo iniciada desde el principio en el grupo de tratamiento. Por ende, los comentarios hechos previamente en relación al ensayo WHI aplican aquí también. Se encontró que el riesgo relativo de eventos coronarios no fatales y fatales era de hasta 2.3 en los primeros 4 meses del ensayo. En parte, este alto índice fue debido a una única *baja* incidencia de eventos en el grupo control, uno nunca visto otra vez. El riesgo relativo disminuyó a 1.46 en los segundos 4 meses y a 1.18 en los últimos 4 meses del primer año. En el segundo año, el riesgo relativo de eventos CV fue de 1.0 – sin diferencia entre los grupos placebo y HRT – en el tercer año bajó a 0.88 y en los años 4 y 5 a 0.67, punto en el cual, desafortunadamente, se detuvo el ensayo. Interesantemente, este estudio también mostró que las mujeres que estaban en tratamiento con estatinas cuando se agregó la HRT, no presentaron un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica reportada en las usuarias de HRT que no usaban estatinas – completamente análogo a las subsecuentes observaciones del estudio WHI.

Los autores del estudio HERS () concluyeron que, en general, la HRT tenía un efecto nulo en la prevención de ECV adicional (aparte de los eventos en el mero inicio). Sin embargo, en un comentario separado que resaltaba muchos problemas técnicos de este estudio (), uno de los participantes mencionaba independientemente que, de hecho, 17 de los 22 centros participantes habían mostrado un efecto benéfico definitivo de la HRT, uno que se

canceló matemáticamente por los otros 5 centros. Otros autores () también han publicado una crítica severa de este estudio y de sus conclusiones afirmadas.

No hay necesidad de repetir, una vez más, los problemas de vida real encontrados en los ensayos clínicos ciegos y aleatorios tales como el HERs y WHI, y la pregunta que surge con respecto a la interpretación y credibilidad de tales actividades multimillonarias.

Es una tendencia del Establecimiento médico el aceptar a tales ensayos mayores como la *palabra final*; como una razón para descontar o ignorar todos los estudios previos que no llegaron a la misma conclusión, y de extrapolar los hallazgos a todas las formas de terapia hormonal, no sólo el agente en particular utilizado en un ensayo en particular.

Los clínicos con experiencia sabrán que los problemas asociados con las deficiencias hormonales de la menopausia son complejos y multifactoriales; que los estrógenos en particular tienen perfiles farmacocinéticas y farmacodinámicos muy especiales –que su metabolismo y acciones varían tremadamente de individuo a individuo; y la evaluación del perfil de cada mujer de beneficios potenciales y riesgos potenciales – extendido a varios años de vida potenciales – más que recomendaciones generalizadas derivadas de una población estrecha, seleccionada, está en el mejor interés de una buena práctica médica.

Referencias

1. Dubey RK, Jackson EK. Estrogen-induced cardiorenal protection. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F365-F388.
2. Bush TL, Barret-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. Epidemiol Rev 1985;7:80-104.
3. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999;340:1801-1811.
4. Clarkson TB, Adams MR, Kaplan JR, Sively CA, Korenman DR. From menarche to menopause: coronary artery atherosclerosis and protection in cynomolgus monkeys. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1280.
5. Clarkson TB. Progestogens and cardiovascular disease. J Reprod Med 1999;44:180-184.
6. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Preventive Med 1991;20:47-63.
7. Gordis E, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willet WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;335:453-461.
8. Writing Group for WHI: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002;288:321-333.
9. Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. Am J Cardiol 1992;69:176-178.
10. Sullivan JM, Vender Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. Arch Int Med 1990;150:2557-2562.
11. Sullivann JM, El-Zeky F, Vander Zwaag R, Ramanathan KB. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1997;79:847-850.
12. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women (HERS). JAMA 1998;280:605-613.
13. Bush T. Beyond HERs: Some (not so) random thought on randomized clinical trial. Int J Fertil 2001;46:55-59.
14. Mendelsohn ME, Karas RH. The time has come to stop letting the HERs tale wag the dogma. Circulation 2001;104:2256-2259.

