

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN MUJERES MENOPAUSICAS: Origen, evolución y estado actual de esta controversia. Revisión

Dr. Diego F. Dávila Spinetti

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

La incidencia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es baja en las mujeres pre-menopausicas, sin embargo, el riesgo de enfermedad coronaria se incrementa con el advenimiento de la menopausia. Con la intención de reducir este riesgo, la terapia estrogénica de reemplazo se ha utilizado en mujeres post-menopausicas desde 1958^{1,2}. Los argumentos en pro y en contra de su administración han sido objeto de una intensa y prolongada controversia^{3,4}. El objetivo principal de este artículo de revisión es poner de manifiesto el origen, evolución y el estado actual de esta trascendental controversia^{5,6}.

ESTRÓGENOS, LÍPIDOS SÉRICOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Estudios transversales y prospectivos llevados a cabo entre 1970 y 1980 mostraron que el uso de estrógenos tenía efectos favorables sobre el perfil lipídico de las mujeres menopáusicas. En efecto, la administración de estrógenos reducía los niveles de LDL y aumentaba los niveles de HDL^{7,8}. Debe destacarse que, para el momento de la evaluación inicial, los niveles basales de lípidos séricos y los índices de obesidad eran menores en las mujeres del grupo destinado a recibir estrógenos. Hallazgos similares fueron encontrados en las mujeres incluidas en el estudio Framingham⁹. En otras palabras, la existencia de diferentes perfiles metabólicos y de obesidad en los subgrupos a ser comparados (estrógenos versus no estrógenos) era **ya** conocida para el momento en que comienza la controversia. Mas aún, esta última investigación no encontró diferencias significativas atribuibles a los estrógenos y tempranamente alertó sobre posibles efectos adversos de la terapia estrogénica⁹.

ESTUDIOS PROSPECTIVOS OBSERVACIONALES SOBRE EL USO DE ESTRÓGENOS EN MUJERES MENOPAUSICAS.

Las primeras evidencias a favor del uso de estrógenos en mujeres menopausicas provienen fundamentalmente de estudios observacionales^{10,11}. Entre estos debe destacarse, el estudio prospectivo conducido por Stampfer y cols. en ciento veintiún mil novecientas sesenta y cuatro enfermeras con edades comprendidas entre 30 y 55 años¹⁰. Cincuenta y tres por ciento de las que ya eran menopáusicas, para el momento de iniciar el estudio, habían recibido estrógenos y treinta cinco por ciento continuaban recibiendo estrógenos. Comparadas con mujeres que nunca recibieron estrógenos, el riesgo de sufrir infarto del miocardio fatal o no fatal fue significativamente menor en las mujeres que recibían estrógenos. En evaluaciones sucesivas, de este numeroso grupo de mujeres postmenopáusicas que fueron prospectivamente estudiadas durante 25 años, los investigadores responsables **interpretaron** los resultados de la investigación como favorables al uso de estrógenos en la prevención de la enfermedad cardíaca aterosclerótica y promovieron su uso en mujeres menopáusicas¹²⁻¹⁴. Sin embargo, en el año 2000 afirman que, **en este mismo grupo de mujeres**, los factores que realmente contribuyeron a la prevención de la enfermedad coronaria fueron la dieta y el estilo de vida¹⁵. En efecto, aproximadamente el 80% de las mujeres que tuvieron menor incidencia de enfermedad coronaria tenían a su favor, **desde el comienzo del estudio**, un perfil de bajo riesgo. En otras palabras, las mujeres que recibían estrógenos eran no fumadoras, con índices de masa corporal menores de 25 kg/m² y cuyas dietas tenían un alto contenido de fibra y de grasas no saturadas;

Recibido: Enero 2003; Aceptado: Febrero 2003

Dirigir correspondencia a: Dr. Diego F. Dávila Spinetti: Profesor Titular ULA. Mérida-Venezuela. diegod@ing.ula.ve.

mientras que las mujeres que no recibían estrógenos tenían un perfil de mayor riesgo para enfermedad coronaria. Aún cuando los investigadores responsables no lo reconocen, resulta obvio que durante casi tres décadas, los resultados de la investigación fueron **erróneamente interpretados** como favorables al uso de estrógenos en la prevención de la enfermedad coronaria. El problema fundamental de estas investigaciones fue la comparación de dos grupos de mujeres menopáusicas que eran diferentes en sus perfiles metabólicos y en sus estilos de vida.

CRÍTICAS A LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Durante la década de los años 90, la gran mayoría de las mujeres postmenopáusicas recibieron terapia sustitutiva de reemplazo con la intención de prevenir el desarrollo de la enfermedad coronaria y sus complicaciones¹⁶. Esta estrategia de prevención primaria se mantuvo, a pesar de que numerosos estudios reportaban resultados desfavorables a los estrógenos¹⁹. Mas aún, no se le prestó la debida atención a investigaciones que estudiaban detenidamente las características y el acceso a sistemas de salud de las mujeres que recibían estrógenos³. Estas investigaciones revelaron que existía un claro **sesgo** en la selección y comparación de las mujeres menopáusicas. En repetidas oportunidades se insistió en la imperiosa necesidad de que la terapia hormonal sustitutiva debería estar fundamentada en estudios prospectivos, randomizados y controlados con placebo³.

ESTUDIOS PROSPECTIVOS, RANDOMIZADOS Y CONTROLADOS CON PLACEBO

En los últimos 30 años se han llevado a cabo numerosos estudios observacionales sobre el uso de estrógenos en mujeres menopáusicas. En general, los resultados de estos estudios sugerían que la administración de estrógenos disminuía drásticamente el riesgo de enfermedad coronaria¹⁷. Sin embargo, las reiteradas críticas al diseño de estas investigaciones^{1,3,9,16} condujeron finalmente a la realización de estudios prospectivos, randomizados y controlados por placebo¹⁸⁻²¹.

El estudio conocido como HERS¹⁸ fue la primera investigación en prevención secundaria, controlada por placebo, diseñada para evaluar el efecto de la terapia hormonal de reemplazo (Estrógenos y Progesterona) sobre la mortalidad por enfermedad coronaria y la frecuencia de infarto de miocardio no fatales. El estudio incluyó mujeres menopáusicas con enfermedad coronaria que fueron asignadas

aleatoriamente a recibir terapia sustitutiva o placebo. El período de seguimiento fue de 4 años con un post-Hoc análisis a los 6.8 años¹⁹. A pesar de una disminución de LDL-colesterol de 11% y un incremento de 10% de HDL-colesterol, el riesgo de enfermedad coronaria no fue diferente entre los dos grupos de mujeres menopáusicas. Mas aún, se observó un incremento en el número de eventos adversos en el primer año y una tendencia a la disminución de los mismos en los siguientes 3 años. El post-hoc análisis a los 6.8 años no confirmó estas dos tendencias¹⁹.

Los resultados del estudio HERS son concordantes, con la ausencia de efectos favorables de los estrógenos sobre la progresión de las lesiones ateroscleróticas de mujeres menopáusicas que recibieron estrógenos²⁰. En efecto, estudios angiográficos coronarios, llevados a cabo antes y después de la administración de estrógenos o placebo durante 3.2 años, no demostraron cambios en la progresión de las lesiones coronarias. Contrariamente, los estudios con medicamentos lipolíticos, que reducen la incidencia de eventos coronarios, sí son congruentes con investigaciones que prospectivamente evaluaron el efecto de estos medicamentos sobre las lesiones coronarias²¹⁻²³. En estas investigaciones, se encontró un enlentecimiento significativo en la progresión de las lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias. En consecuencia, los efectos clínicos demostrados en los estudios epidemiológicos deberían estar acompañados, de cambios favorables en el substratum anatomopatológico responsable.

Finalmente, la administración de estrógenos a mujeres menopáusicas, sin evidencias de enfermedad coronaria, puso de manifiesto que el riesgo de efectos adversos es definitivamente mayor que el posible beneficio. El estudio WHI recientemente concluido fue suspendido luego de un seguimiento de 5.2 años²⁴. Esta investigación prospectiva y controlada con placebo, además de no demostrar beneficios en cuanto a mortalidad general, encontró que la terapia con estrógenos estuvo asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama, accidentes cerebro-vasculares y embolia pulmonar. La conclusión fundamental de esta investigación es que, **la terapia sustitutiva de reemplazo**, no debe iniciarse ni tampoco debe continuarse como prevención primaria de la enfermedad coronaria aterosclerótica. Mas aún, los riesgos ya mencionados deben ser tomados en cuenta con relación a los posibles efectos beneficiosos, sobre la osteoporosis y sus consecuencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978;89:157-166.
2. Robinson RW, Cohen WD, Higano N. Estrogen replacement therapy in women with coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1958;48:95-100.
3. Barret-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991;115:455-456.
4. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
5. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Eng J Med* 2001;345:34-40.
6. Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M, Herrington DM, Simon JA, Wenger NK, Hulley NS. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement: Lessons learned. *Circulation* 2002;105:917-922.
7. Barret-Connor E, Brown WV, Turner J, Austin M, Criqui MH. Heart disease risk factors and hormone use in postmenopausal women. *JAMA* 1979;241:2167-2169.
8. Wallace RB, Hoover J, Barret-Connor E, Rifkind MB, Hunninghake DB, Mackenthun A, Heiss G. Altered plasma lipid and lipoprotein levels associated with oral contraceptive and estrogen use: report from the Medications Working Group of the Lipid Research Clinics Program. *Lancet* 1979;2:112-115.
9. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Eng J Med* 1985;313:1038-1043.
10. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Eng J Med* 1985;313:1044-1049.
11. Bush TL, Cowan LD, Barret-Connor E, Criqui MH, Karon JM, Wallace RB, Tyroler HA, Rifkind MB. Estrogen use and all-cause mortality: preliminary results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. *JAMA* 1983; 249:903-906.
12. Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten years follow-up from the Nurses' Health Study. *N Eng J Med* 1991;325:756-762.
13. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. The Nurses Health' S (1976-1992). *N Eng J Med* 1996;453:335-461.
14. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal hormone therapy and mortality. The Nurses Health' S (1976-1994). *N Eng J Med* 1997;336:1769-1775.
15. Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB, Rimm EB, Willett WC, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and life style. *N Eng J Med* 2000;343:16-22.
16. Barret-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-1867.
17. Manson JE. Postmenopausal hormone therapy and atherosclerotic disease. *Am Heart J* 1994;128:1337-1343
18. 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 artery disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613.
19. Grady D, Herrington DM, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:49-57.
20. Herrington DM, Reboussin DM, Bronishan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kolwachuck GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Eng J Med* 2000;343:522-529.
21. Vogel RE. Hypolipidemic intervention and plaque stabilization. In: Topol EJ, et al ed. *Textbook of interventional cardiology*. 3^{ed}. Philadelphia: W.B. Sanders, 1999:111-23.
22. Azen SP, Mack WJ, Cashin-hemphill L, Labree L, Shircore AM, Selzer RH, Blankernhorn DH, Hodis HN. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary event: long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis study. *Circulation* 1996;93:34-41.
23. Buchwald H, Matts JP, Fitch LL, Campos CT, Sanmarco ME, Amplatz K, Castaneda-Zuniga WR, Hunter DW, Pearce MB, Bissett JK. Changes in sequential coronary arteriograms and subsequent coronary events. *JAMA* 1992;268.1429-33.
24. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Jonhson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321.