

**EDITORIAL****TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR SUSTITUTIVO Y RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN LA MUJER MENOPÁUSICA**

La esperanza de vida ha aumentado espectacularmente durante el pasado siglo en la especie humana debido, fundamentalmente, al descenso de la mortalidad infantil y al aumento de la supervivencia de las personas maduras.

Este fenómeno ha dado un importante impulso a la gerontología y ha motivado un gran incremento de los conocimientos acerca del envejecimiento humano. Por otra parte, los aspectos positivos que conlleva la prolongación de la vida no están exentos de problemas que van a cambiar sustancialmente, si el fenómeno se mantiene, la estructura de la sociedad y la organización de la misma. Los principales factores de cambio son el envejecimiento de la población y la disminución proporcional de la población productiva.

La menopausia puede ser considerada como un aspecto extraordinariamente peculiar del envejecimiento de la mujer, que representa el paso, más o menos brusco, de la actividad a la inactividad endocrina del folículo ovárico; en otras palabras, la menopausia supone la desaparición de la actividad cíclica de los folículos ováricos y, en consecuencia, de las elevaciones periódicas de los niveles circulantes de estradiol y progesterona. A partir de la menopausia, el nivel circulante de la mujer se mantendrá para siempre a niveles más bajos que los que se observan en la fase folicular inicial.

Esta situación de “déficit” hormonal respecto a la mujer premenopáusica, junto a las observaciones epidemiológicas relativas a la coronariopatía isquémica y a la prevalencia de la misma en el hombre y en la mujer pre y postmenopáusica (1) tuvieron como consecuencia que se especulara sobre los posibles beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) como tratamiento preventivo de la coronariopatía isquémica en la mujer postmenopáusica. Algunas evidencias demostradas sobre las acciones del estradiol apoyaron estas especulaciones:

- Mejora el perfil lipídico, disminuyendo las fracciones aterogénicas (2)
- Aumenta el volumen minuto (3)
- Potencia la actividad del óxido nítrico a nivel de la pared arterial y mantiene la capacidad de dilatación de las arterias (4)
- Disminuye la presión arterial (5)
- Disminuye la resistencia a la insulina (6)

Sin embargo, informes derivados de estudios prospectivos, ciegos y randomizados comparando el efecto observado en grupos de mujeres usuarias de THS con grupos de mujeres que tomaron un placebo han sido recientemente publicados (7-9). Estos estudios, alguno todavía en curso, han aportado resultados desfavorables a la THS y han tenido como consecuencia que se origine cierto sentimiento de frustración y duda entre los profesionales y un clima de ansiedad en la población, que se ha traducido en repercusiones a nivel de los medios de comunicación social.

Probablemente, en los próximos meses, la pregunta constante va a ser ¿Qué debo hacer, doctor, tomar o no un tratamiento hormonal sustitutivo? ¿Cuáles son los riesgos del tratamiento hormonal sustitutivo? ¿Utilizar los parches me beneficiará?.

Cierto es que dar respuestas se ha puesto, en la actualidad, muy difícil.

Los informes de los estudios HERS Y HERS II (7, 10, 11) son demoledores: el seguimiento durante 6, 8 años (tiempo medio) de 1.165 mujeres en el grupo placebo y 1.156 en el grupo THS ha puesto de manifiesto que no se reduce el riesgo de acontecimiento cardiovascular con la THS en mujeres que padecen coronariopatía isquémica. Sus autores concluyen que no debe utilizarse la THS para reducir el riesgo de coronariopatía isquémica en mujeres que padecen esta enfermedad. Por otra parte, ya había sido publicado que la administración de estradiol no modifica la progresión de la aterosclerosis —valorada por el grosor de la íntima carotídea mediante ecografía— a no ser que se administre, simultáneamente, una sustancia hipolipemiente (8).

No es en absoluto la intención de este escrito defender la THS a toda costa.

Sin embargo, cabe hacer algunas reflexiones con la intención de tratar de contestar a las preguntas antes enunciadas o, cuando menos, contribuir a mantener una razonable espera, en tanto se resuelven otros aspectos.

Ante todo, cabe señalar que es un hecho que la mujer sufre, durante su vida fértil, es decir, mientras se mantiene la función ovárica, menos accidentes cardiovasculares que el hombre de su misma edad.

Por otra parte, existen evidencias de determinados efectos de los estrógenos que podrían tener como consecuencia efectos beneficiosos in vivo en los casos de isquemia tisular.

En consecuencia, la hipótesis según la cual la THS debería resultar cardioprotectora en la mujer menopáusica parece justificada pero se ha demostrado que no lo es en determinados casos, en particular en prevención secundaria.

¿Qué es lo que se ha demostrado? Se ha demostrado en una población de 2.321 mujeres (entre las que se produjo un buen número de abandonos de la THS) que mujeres que padecen una coronariopatía isquémica no mejoran su pronóstico respecto a determinados parámetros cuando son tratadas durante algo más de 6 años con estrógenos conjugados equinos asociados de forma continua a 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona.

Me permito puntualizar el tratamiento porque, obviamente, no se puede confundir este tratamiento específico con cualquier otro tipo de THS, como podría ser 17  $\beta$  estradiol transdérmico asociado, de forma cíclica, a progesterona natural.

Por otra parte, es más que razonable pensar que tampoco todas las mujeres son iguales ante un tratamiento susceptible de modificar parámetros no controlados. Por ejemplo, las mujeres del estudio que nos ocupa (y nos ocupará durante tiempo) habían sido randomizadas de forma que la prevalencia de obesidad en el grupo tratado fuera semejante a la del grupo de control: Pero, ¿cuántas mujeres afectas de hipotiroidismo subclínico, diabetes o hiperinsulinismo había en cada grupo? ¿cuántas de ellas eran portadoras de alteraciones congénitas, condicionantes genéticos, que causen trastornos de la actividad de la angiotensina?. ¿Estaban estos factores controlados en el estudio inicial? No lo sabemos. Pero sí sabemos que algunas mujeres pasan a ser hiperinsulinémicas cuando reciben determinados tratamientos con esteroides sexuales o se agravan si ya lo eran.

Además, estamos hablando de mujeres previamente diagnosticadas de coronariopatía isquémica y quizá, sencillamente, determinadas lesiones que se han establecido a lo largo de décadas, no tienen vuelta atrás.

Es posible que, como afirmaba Ricoy (12) el problema no se limite a aumentar los años de vida sino que tan importante o más es conseguir que esos años sean de vida saludable, activa, con capacidad para desenvolverse. Es posible que los parámetros a controlar cuando se administra un tratamiento a personas que padecen una coronariopatía isquémica no sea el número de años que viven sino la calidad de vida subjetiva de esos años, independientemente de las molestias que les ocasione la enfermedad que ya previamente padecían.

La esperanza de vida ha aumentado mucho pero es posible que se esté llegando al límite de lo posible en un mundo que continuamente ve empeorar las condiciones ambientales para una vida humana saludable.

Quizá las medidas a adoptar, tan importantes como las farmacológicas, si no más, se relacionan con la promoción de hábitos de vida saludable desde una edad muy temprana, como afirmaba Ruiz Torres (13), un brillante gerontólogo amigo: “la mejor geriatría es una buena puericultura”.

En resumen, es posible que todavía tengamos mucho que aprender respecto a THS para poder ofrecer a distintos tipos de mujeres la más apropiada (combinada o no, cíclica o continua, oral o transdérmica, estradiol o moduladores selectivos, progestágenos o progesterona natural, asociada o no a otros fármacos como estatinas o ácido acetil salicílico, etc ...), e incluso para recomendarles no utilizarla. También es posible que la THS se justifique por otro tipo de acciones (hueso, sistema nervioso, simplemente bienestar y satisfacción estética o sexual) ya que no se justifica en la prevención secundaria de la isquemia coronaria.

¿En qué nos afectan las recientes publicaciones a los ginecólogos? Generalmente atendemos a mujeres que inician la menopausia y que la toleran mal, sobre todo como consecuencia de las crisis vasomotoras. Estas mujeres son, generalmente, jóvenes y no han padecido procesos cardiovasculares. Probablemente, lo que el ginecólogo debe hacer es, si considera que la THS va a suponer un beneficio para su paciente, asegurarse, antes de sentar la indicación, de que no existen contraindicaciones (y, entre ellas, riesgos cardiovasculares). En segundo lugar, debe escoger los fármacos más indicados en función de sus acciones específicas diferenciales y de las características de cada paciente. Finalmente, en caso de duda, compartir la decisión clínica con el internista o cardiólogo.

Ni todas las mujeres son iguales ni tampoco lo son todos los fármacos disponibles para tratar los problemas de la menopausia.

Lo indudable es que la promoción de una vida saludable, a cualquier edad, mejora el pronóstico de las enfermedades vinculadas al envejecimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bush T: The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 263-71.
2. Walsh B, Schiff Y, Rosner B, et al: Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-204.
3. Pines A, Fisman E, Levo Y, et al: The effects of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women: measurements of Doppler-derived parameters of aorta flow. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 806-12.
4. Williams J, Adams M, Herrington D, et al: Short-term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 452-7.
5. Ganger K, Vyas S, Whitehead M, et al: Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338: 839-42.
6. Barrett-Connor E, Laasko M: Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 531-4.
7. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
8. Hodis H, Mack W, Lobo R: Estrogens in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-53.
9. Women's Health Initiative Web site: In [www.nhlbi.nih.gov/whi/index.html](http://www.nhlbi.nih.gov/whi/index.html); 2002.
10. Grady D, Applegate W, Bush T, et al: Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS): design, methods and baseline characteristics. *Cotrol Clin Trials* 1998; 19: 314-35.
11. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
12. Ricoy J: Prólogo. In: FIS, editor. *Epidemiología del envejecimiento en España*. Madrid: Mateu Cromo Artes Gráficas, S.A.; 1990. p. 5-7.
13. Ruiz Torres A: Comunicación personal; 1996.

**Alberto Romeu**