

EDITORIAL

Riesgo cardiovascular en la menopausia: mito, paradoja o realidad. Importancia de las observaciones clínicas frente a la interpretación de los datos estadísticos

Lluís Tomás Abadal

Departamento de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

bioestadística / enfermedades cardiovasculares / estrógenos / factores de riesgo / medicina preventiva / menopausia / mortalidad / mujeres

La mortalidad coronaria es más alta en los varones que en las mujeres. En todas las edades, las mujeres parece que están protegidas de la enfermedad.

Después de los 50 años, la mortalidad coronaria aumenta rápidamente en las mujeres y se desacelera en los varones, de modo que las tasas tienden a igualarse. Esto hizo creer que la menopausia marcaba un punto de inflexión con aumento desproporcionado del riesgo coronario femenino. Los estrógenos serían protectores antes de la menopausia y su descenso causa del exceso de mortalidad coronaria en las mujeres menopáusicas.

Esta afirmación no se sustenta con los datos de las estadísticas vitales, sea en poblaciones con tasas altas o bajas de la enfermedad. Por esto, se dice, que constituye un mito. Si lo es, pretender prevenir la enfermedad con la administración sustitutiva de estrógenos en la menopausia sería una paradoja.

Si admitimos que la enfermedad aterosclerosa coronaria es etiológicamente multifactorial, hemos de pensar que además de las hormonas intervienen otros elementos. El tipo de personalidad, hábitos de vida y factores genéticos ligados al sexo, conjuntamente, explicarían la diferencia de frecuencia y mortalidad por cardiopatía coronaria entre sexos, en este caso, claramente favorable para las mujeres.

Palabras clave: *Factores de riesgo. Menopausia. Prevención. Enfermedad coronaria. Mujeres.*

CARDIOVASCULAR RISK IN THE MENOPAUSE: MITH, PARADOX OR REALITY. IMPORTANCE OF THE CLINICAL OBSERVATIONS VS ESTATISTICS DATA INTERPRETATION

Coronary mortality among men is higher than in women in all age groups. Women seem to be protected from coronary disease.

After the age of 50, coronary mortality increases fast in women and slows down in men, so that the mortality curves tend to join at some level. This fact led to believe that menopause had some influence over the non-proportional increase of coronary risk in women. Estrogens would be responsible for this protection before menopause and their further decrease would be the cause of higher coronary mortality.

Mortality rate data, taken from a population with a high rate disease or a low rate disease, do not prove the above statement. For this reason it is said to be a myth. If it were a myth, then to try to prevent by administering a substitute of these estrogens during menopause would be a paradox.

If we accept that coronary atherosclerosis disease has many ethiological factors, we should conclude that, besides hormones, there are other elements involved. The kind of personality, the way of life together with genetic factors related to gender would explain differences in frequency and mortality due to coronary heart disease, which, in this case, clearly advocates for women.

Key words: *Risk factors. Menopause. Prevention. Coronary disease. Women.*

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 463-466)

Correspondencia: Dr. Ll. Tomás Abadal.
Departamento de Cardiología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. Sant Antoni M.⁸ Claret, 167. 08025 Barcelona.

Las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria (CC) en los varones son más altas que en las mujeres. Esta diferencia se mantiene a lo largo de toda la vida. Sin embargo, a partir de los 50 años, la mortalidad coronaria de las mujeres aumenta de tal forma que tiende a acercarse a la de los varones.

TABLA 1
Riesgo medio poblacional anual, número de muertes y tasas de muerte por cardiopatía coronaria en Gales e Inglaterra, 1989-1993

Edad (años)	Número en miles		Número de muertes coronarias		Tasas de muerte coronaria × 1.000.000	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
30-34	1.888	1.852	96	24	51	13
35-39	1.696	1.688	329	50	194	30
40-44	1.795	1.791	819	137	456	76
45-49	1.603	1.596	1.588	265	991	166
50-54	1.370	1.371	2.752	558	2.008	407
55-59	1.288	1.307	4.716	1.258	3.663	963
60-64	1.234	1.315	7.878	2.851	6.386	2.168
65-69	1.157	1.335	12.075	5.580	10.438	4.179
70-74	876	1.148	13.965	8.518	15.934	7.417
75-79	639	996	15.025	12.381	23.498	12.426
80-84	381	748	12.432	14.982	32.630	20.024
85-89	158	421	6.719	12.528	42.528	29.629
90+	47	191	2.501	8.205	52.764	42.913
Todas las edades	19.944	21.343	80.942	67.305	4.058	3.153

Modificada de Tunstall-Pedoe¹.

TABLA 2
Índices de incremento de la mortalidad coronaria, desde un quinquenio de edad, al siguiente para ambos sexos, Gales e Inglaterra, 1989-1993

Edad (años)	Mujeres	Varones
30-34	2,3	3,8
35-39	2,6	2,4
40-44	2,2	2,2
45-49	2,5	2,0
50-54	2,4	1,8
55-59	2,3	1,7
60-64	> 2,36	

Modificada de Tunstall-Pedoe¹.

En un provocativo artículo de revisión, publicado hace unos meses en *The Lancet*¹, Tunstall-Pedoe argumentaba que el aumento de la mortalidad coronaria de las mujeres después de los 50 años se debe sólo al factor edad. La creencia de que la menopausia conlleva un aumento exagerado del riesgo coronario femenino constituye un mito.

Las estadísticas vitales demuestran, efectivamente, que la mortalidad coronaria aumenta con la edad de una forma constante y continuada en ambos sexos. En las mujeres, la mortalidad coronaria antes de los 50 años es baja. Después, se incrementa rápidamente y en las últimas décadas de la vida tiende a igualarse y aun sobrepasar a la de los varones.

El mito de la menopausia se ha desarrollado a partir de las observaciones de la mayor mortalidad coronaria en mujeres con menopausia precoz, sea esta natural o por cirugía², o de los estudios que demuestran el cam-

bio desfavorable de los lípidos y de otros factores de riesgo con la menopausia y su reversibilidad con tratamiento hormonal sustitutivo³.

El riesgo de muerte por todas las causas y por enfermedades crónicas, como la CC, se incrementa inexorablemente con la edad. La menopausia es rara antes de los 45 y casi universal a los 55 años. La moda está en los 50 años. El mito implica que la mortalidad coronaria en las mujeres se acelera exagerada y específicamente después de esta edad.

La mortalidad por todas las causas presenta un ligero incremento en la aceleración, a partir de los 50 años, mayor en los varones que en las mujeres. El patrón correspondiente a la mortalidad por cáncer es complejo: hay una mayor aceleración en mujeres que en varones en la década de los 30, produciendo una mayor mortalidad por neoplasia en la edad reproductiva de la vida de las mujeres. Esto demuestra la contribución del factor hormonal femenino en el riesgo de muerte por cáncer. La mortalidad por accidente cerebrovascular presenta mínimas diferencias entre sexos. A pesar de compartir los mismos factores de riesgo que la CC, el accidente cerebrovascular nunca ha formado parte del mito.

Para la mortalidad por CC, los datos de la **tabla 1** indican una aceleración constante del riesgo de las mujeres en la edad media de la vida. Por otro lado, se constata una desaceleración en los varones en este mismo período.

En la **tabla 2** se exponen los múltiplos del incremento de mortalidad coronaria para ambos sexos desde un quinquenio de edad al subsiguiente desde 30 a 64 años. Se puede comprobar que los índices aumentan progresivamente con la edad, sobre todo en las

mujeres. Por otro lado, es evidente que no hay un punto de inflexión crítico del aumento de las tasas de mortalidad coronaria en las mujeres. Por esto, se puede afirmar que la menopausia no interviene de forma directa para explicar el incremento del riesgo coronario femenino con la edad. Furman⁴, en 1968, ya puso de manifiesto que la menopausia no tenía un efecto apreciable sobre el incremento exponencial de la CC con la edad. El argumento de los estrógenos como factor protector es difícil de rebatir. Evidentemente, hay estudios que demuestran la acción beneficiosa de las hormonas femeninas sobre el sistema cardiovascular y sobre los factores de riesgo coronario: dosis farmacológicas de estrógenos producen una mejoría de la isquemia inducida por ejercicio en mujeres menopáusicas y con lesiones coronarias demostradas angiográficamente⁵. Collins⁶ en 1995 estudió el efecto de la administración intracoronaria de estrógenos a dosis farmacológicas y observó que la vasoconstricción producida por la acetilcolina en arterias aterosclerosas se evitaba con la inyección previa de estrógenos en mujeres, pero no en varones.

Por otro lado, se ha demostrado el efecto protector para CC de los valores altos de dehidroepiandrosteronasulfato sólo en los varones⁷. A partir de estas observaciones debemos admitir que los andrógenos son buenos para los varones y los estrógenos lo son para las mujeres. Una conclusión de una lógica aplastante.

Parece ser que el efecto beneficioso más importante de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular consiste en la mejoría de la función endotelial. En principio se creyó que era debido al aumento de la producción de óxido nítrico por la intensificación de la expresión genética de la óxido nítrico sintasa endotelial. Posteriormente⁸ se ha cuestionado este mecanismo y se cree que los estrógenos, concretamente el etinilestradiol, reducen la producción de O₂^{•-}. En un reciente trabajo de Kon-Koh⁹ se demuestra que los estrógenos en mujeres menopáusicas y dislipémicas mejoran la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio, pero, a diferencia de las estatinas, su efecto más evidente se produce sobre la fibrinólisis, demostrado por una disminución de los valores de plasminogen activator inhibitor (PAI-1), con aumento de dímero D (DD). También se puso en evidencia un efecto antiinflamatorio.

En definitiva, no se sabe con certeza el efecto de los estrógenos sobre la función endotelial.

Si examinamos los factores de riesgo coronario clásicos, nos damos cuenta de que las mujeres tienen un perfil claramente más favorable que los varones en todas las edades y culturas. Por ejemplo, en el estudio de Edimburgo¹⁰ los varones eran más fumadores, su dieta tenía menos fibra y vitamina C, la concentración de ácido úrico era superior, así como la viscosidad de la sangre y la concentración de triglicéridos. El valor de las HDL era significativamente más bajo.

Las diferencias de los niveles de los factores de riesgo individualmente no explican la diferencia de riesgo entre sexos. La respuesta de varones y mujeres para cualquier nivel de cualquier factor aislado es parecido. El riesgo relativo es similar, pero el riesgo absoluto es sensiblemente más bajo y favorable en las mujeres.

Un ejemplo demostrativo en el estudio de Edimburgo es el hecho de que las mujeres, incluidas las menopáusicas, en el quintil superior de la distribución del colesterol (> 7,2 mmol/l) tuvieron una tasa de mortalidad coronaria inferior a la de los varones situados en el quintil de colesterol más bajo (< 5,0 mmol/l).

Quizá la clave para entender la diferencia de riesgo coronario entre hombres y mujeres estriba en el análisis de aquellos factores que tienen una influencia mayor en uno de los sexos respecto al otro: la diabetes, el valor bajo de HDL y el aumento de triglicéridos, tres elementos del denominado síndrome metabólico que afectan mucho más a las mujeres.

Sin embargo, la diferencia de riesgo para sufrir o morir de CC es amplia y claramente favorable a las mujeres durante toda la vida, antes y después de la menopausia. Si esto es así, ¿cuál es la causa que explica la diferencia? y ¿por qué los varones se hallan en tan acusada desventaja?

Para dar respuesta a estas preguntas, debemos analizar, aparte de las hormonas, los aspectos del comportamiento que diferencian a los hombres de las mujeres.

En una magnífica revisión publicada en 1995, Barrett-Connors¹¹ analizaba estas diferencias. Sin dar una respuesta concluyente, ayudaba a comprender la situación tan favorable de la mujer respecto al varón en una enfermedad frecuente y grave, primera causa de muerte en el mundo occidental.

Los papeles sociales y familiares que desempeñan los varones y las mujeres, aunque se han nivelado en la sociedad actual, son desfavorables para los varones. Los hábitos de vida insalubres, el trabajo y la competitividad, el soporte social, el estilo de comunicación y el tipo de personalidad constituyen una constelación que definen la masculinidad y la feminidad. En este caso, la desventaja estaría del lado de lo masculino. El papel de estas diferencias que definen los roles y el comportamiento de los sexos y su relación directa o indirecta con el riesgo coronario, todavía esperan ser investigados. Por otro lado, los factores genéticos ligados al sexo, que pueden ser decisivos para el desarrollo de la enfermedad, son todavía menos conocidos.

Cuando la información que necesitamos esté a nuestro alcance, se podrá demostrar que el mito de la menopausia es simplemente un mito y que la paradoja que conlleva, el tratamiento sustitutorio hormonal en mujeres menopáusicas para prevenir la CC, no tiene sentido.

En el último congreso de la American Heart Association, se presentaron los datos preliminares del estudio HART. En este estudio se ha comprobado que el

tratamiento con estrógenos en prevención secundaria, en mujeres menopáusicas que habían sufrido un infarto de miocardio, no dio ninguna ventaja en la mortalidad coronaria o nuevos eventos respecto a las mujeres tratadas con placebo.

Son necesarios más estudios. La información actual que poseemos no es suficiente para desmentir el mito.

Sin embargo, tanto las estadísticas vitales como los estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos indican que las diferencias de la mortalidad por CC entre sexos no se explican sólo por el efecto de las hormonas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1.425-1.427.
2. Colditz GA, Willett WC, Stamfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.105-1.110.
3. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-461.
4. Furman RH. Are gonadal hormones (estrogens and androgens) of significance in the development of ischemic heart disease? *An NY Acad Sci* 1968; 149: 822-833.
5. Rosano GM, Sarre PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-136.
6. Collins P, Rosano GMC, Sarre PM, Ulrich L, Adamopoulos SA, Beale CM et al. 17 β -Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 24-30.
7. Barret-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1.519-1.524.
8. Subbiah MT, Kessel B, Agrawal M, Rajan R, Abplanalp W, Rymaszewski Z. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1.095-1.097.
9. Koh KK, Cardillo C, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Waclawiw MA et al. Cannon vascular effects of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Circulation* 1999; 99: 354-360.
10. Fowkes FGR, Donnan PT, Housley E, Lowe GDO, Riemersma RA, Prescott RJ. Sex differences in susceptibility to etiologic factors for peripheral atherosclerosis: importance of plas,a fibrinogen and blood viscosity. *Atheroscler Thromb* 1994; 14: 862-868.
11. Barret-Connors E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252-264.