

# Menopausia, factores de riesgo cardiovascular y reemplazo hormonal

PALMIRA PRAMPARO, CARLOS PATERNO\*, MARIA E. URTHIAGUE, ARTURO P. SANDOVAL, ARISTOBULO BALESTRINI, JORGE ROZLOSNIK

Hospital Alejandro Posadas, Haedo Norte, Provincia de Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dirección para separatas: Córdoba 2962, 3º "G", (1187) Buenos Aires, Argentina

El objeto del estudio fue evaluar la prevalencia de los factores de riesgo y analizar sus posibles modificaciones con reemplazo hormonal. Un total de 101 sujetos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron divididos en dos grupos: premenopáusicas y posmenopáusicas. En un corte transversal se evaluó en ambos grupos los factores de riesgo tradicionales y el nivel educacional y socioeconómico. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los factores de riesgo mayores. El antecedente de hipertensión en familiares directos en las hipertensas, en especial materno, mostró significación ( $p = 0,336$ ). Se realizó el seguimiento de 78 posmenopáusicas durante  $8,48 \pm 4,79$  meses y 46 de ellas recibieron reemplazo hormonal. Las que no pudieron cumplimentar esta etapa fueron incluidas en un régimen higiénico-dietético. Este grupo poseía uno o más factores de riesgo y el 10% padecía algún tipo de patología cardíaca. La evaluación se realizó cada 3 meses por cardiólogo, ginecólogo y laboratorio, con perfil lipídico. En las posmenopáusicas bajo reemplazo hormonal el colesterol mostró un descenso del 10,67% y el HDL un ascenso del 11,85%. Los cambios lipídicos entre basal y 3,41 meses fueron  $p < 0,001$  y entre basal y 8,48 meses  $p < 0,05$ . Las curvas de tensión arterial mostraron una disminución de los valores iniciales. Complicación cardiovascular ocurrió en 1 caso. En síntesis, las pacientes posmenopáusicas con alteraciones leves o moderadas del perfil lipídico obtuvieron beneficios significativos con el reemplazo hormonal y las que presentaron alteraciones lipídicas significativas debieron agregar en el segundo control tratamiento por su dislipidemia; las posmenopáusicas hipertensas no mostraron cambios durante el reemplazo hormonal. Las pacientes con enfermedad cardíaca sin disfunción miocárdica pudieron recibir también este tratamiento a pesar de la asociación con progestágenos. *Rev Arg Cardiol* 1994; 62 (1): 41-52.

*Palabras clave* Menopausia - Factores de riesgo - Hormonoterapia

Durante años los estudios epidemiológicos cardiovasculares tomaron pocas consideraciones para evaluar por separado a hombres y mujeres, al igual que la influencia del sexo en el desarrollo de la enfermedad coronaria, hasta que se observó una marcada diferencia entre éstos en el riesgo de padecer un evento coronario.<sup>1</sup> Con posterioridad se difundió el concepto de que eran los estrógenos los que protegían a las mujeres de la enfermedad coronaria en la etapa fértil.

Al entrar en la menopausia, éstas presentan el mismo riesgo que los varones, aunque el evento coronario por lo general se presenta unos años más tarde.

La experimentación básica también aportó datos favorables en cuanto a la acción estrogénica como retardadora de la aterogénesis por su efecto sobre el metabolismo lipídico, la relajación arterial, la presencia de los receptores

estrogénicos, en fin, los efectos genómicos y no genómicos (acciones a través del núcleo o de la membrana celular). Se ejercería de este modo todo un fenómeno de protección arterial que no concierne sólo a los lípidos sino también al fenómeno Ca-antagonista y a la modulación en la liberación de neurotransmisores.<sup>2</sup>

A través de los receptores estrogénicos, los órganos que los poseen se ven beneficiados porque se produce un aumento del flujo circulatorio. El corazón y los grandes vasos los poseen en abundancia y esto hace que mejore la irrigación, se equilibre la presión arterial media y disminuya la resistencia periférica.<sup>3</sup> A pesar de esta fuerte evidencia son pocos los estudios epidemiológicos diseñados para evaluar en forma exclusiva a la mujer ante la patología coronaria.<sup>4</sup>

Si bien el *Nurses Health Study*, un importante estudio que involucró a casi 48.000 enferme-

**Tabla 1**  
Características basales de la población

Características	Premenopáusicas	Posmenopáusicas	p
n	23 (22,8%)	78 (77,2%)	
Edad	48,174 ± 3,407	50,064 ± 4,766	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,162 ± 4,695	26,505 ± 4,415	
Contraceptivos orales	10 (43,47%)	23 (29,48%)	NS
Menarca (años)	13,174 ± 1,557	13,103 ± 1,335	NS
Edad al 1 <sup>er</sup> . embarazo	19,261 ± 10,16	19,218 ± 8,468	NS
Nulípara	3 (13,04%)	9 (11,53%)	NS
Multipara:			
1 hijo	2 (8,69%)	13 (16,16%)	NS
2-3 hijos	12 (52,17%)	41 (52,56%)	NS
> 3 hijos	6 (26,08%)	15 (19,23%)	NS
Estado civil:			
Soltera	1 ( 4,35%)	4 ( 5,12%)	NS
Casada	22 (95,65%)	65 (83,33%)	NS
Divorciada	0	6 ( 7,69%)	NS
Viuda	0	3 ( 3,85%)	NS
Escolaridad (años):			
No escolaridad	0	3 ( 3,84%)	NS
< 5	7 (30,43%)	19 (24,35%)	NS
5-7	13 (56,53%)	47 (60,25%)	NS
8-12	3 (13,04%)	7 ( 8,97%)	NS
> 12	0	2 ( 2,55%)	NS
Tipo de trabajo:			
Ama de casa	14 (60,86%)	47 (60,25%)	NS
Empleada	0	3 ( 3,84%)	NS
Independiente	3 (13,04%)	3 ( 3,84%)	NS
Operaria calificada	1 ( 4,34%)	6 ( 7,69%)	NS
Operaria no calif.	5 (21,73%)	19 (24,35%)	NS

BMI: índice de masa corporal; NS: no significativo.

ras americanas, observó lo que ocurría con los factores de riesgo a medida que las mujeres ingresaban en la menopausia, esto fue referido a los factores de riesgo llamados mayores, como hipertensión, lípidos, etc. No obstante, pudo extraerse muestras de mujeres que habían usado reemplazos hormonales y cómo habían interactuado éstos con los referidos factores de riesgo.<sup>5, 6</sup>

Lo mismo ocurrió con el estudio Framingham, primer trabajo epidemiológico de magnitud, que comenzó en 1949 y hasta la fecha se siguen recabando datos y reelaborando sus resultados. El riesgo que atribuye este estudio a la mujer para padecer un evento coronario varía de RR 0,4 a RR 2,2, dependiendo de otras variables como tipo de patología, grupo etario y ser portadora de algún factor de riesgo.<sup>7, 8</sup>

Resulta evidente que los diseños no estaban dirigidos a evaluar los múltiples factores que pueden interactuar en la mujer para estar en menor o mayor riesgo ante la enfermedad coronaria, y mucho menos dirigidos a considerar una terapéutica hormonal que ha variado de ma-

**Tabla 2**  
Factores de riesgo cardiovascular

Factores de riesgo	Premenopáusicas	Posmenopáusicas	p
Tabaquismo:			
Nunca	17 (73,91%)	53 (67,94%)	NS
Actual	5 (21,73%)	14 (17,94%)	NS
Ex fumadora	1 ( 4,34%)	11 (14,10%)	NS
Hipertensión*	9 (39,13%)	27 (34,61%)	NS
Años de hipertensión	6,55 ± 7,17	2,92 ± 3,66	< 0,05
Alteraciones lipídicas**	19 (82,60%)	68 (87,17%)	NS
Años de alteraciones lipídicas	3,10 ± 4,31	1,57 ± 2,41	NS

\* Valor normal ≤ 140/90 mmHg. \*\* Valor normal en mg/dl, menos que: colesterol, 200; triglicéridos, 170; LDL-colesterol, 130; HDL-colesterol mínimo, 35.

nera sustancial en los últimos años. Por ello las conclusiones de las modificaciones producidas por los reemplazos hormonales en el desarrollo de la enfermedad coronaria fueron muy variables.<sup>4-9</sup>

En la actualidad, a partir de los resultados de los estudios de seguimiento de las Clínicas de Lípidos y otros, sabemos que a las mujeres a las que se les administra estrógenos en la posmenopausia tienen baja incidencia de enfermedad coronaria si se las compara con aquellas que a similar edad no los reciben.<sup>10, 11</sup>

Los estrógenos actúan sobre el metabolismo lipídico con el correspondiente beneficio sobre la principal causa de aterogénesis: la dislipoproteinemia. Descienden el colesterol total y el LDL-colesterol y elevan el HDL-colesterol.<sup>12, 13</sup>

Estos efectos son observados en mujeres a distintas edades, ooforectomizadas o no, en mujeres sanas, y también en aquellas con antecedentes cardiovasculares o poseedoras de factores de riesgo.

## OBJETIVOS

Con el propósito de evaluar los factores de riesgo coronario en una población de mujeres climatéricas concurrentes a un hospital del conurbano bonaerense, y observar las posibles modificaciones de éstos a través del reemplazo hormonal, iniciamos este estudio conjunto entre los servicios de Cardiología y Ginecología del Hospital Alejandro Posadas.

## MATERIAL Y METODO

Se analizaron todas las mujeres que concurrieron en forma consecutiva a los consultorios de

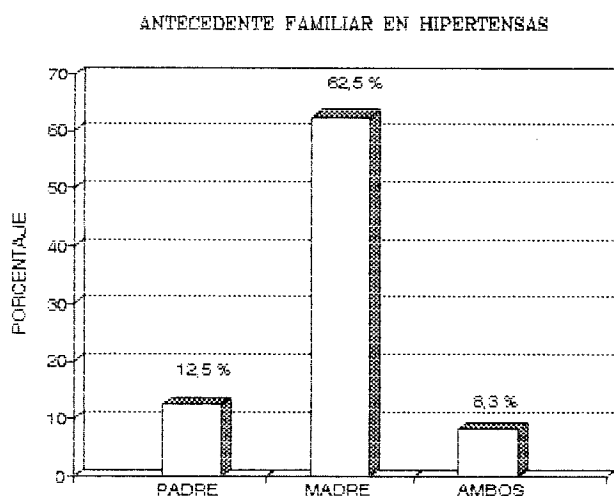
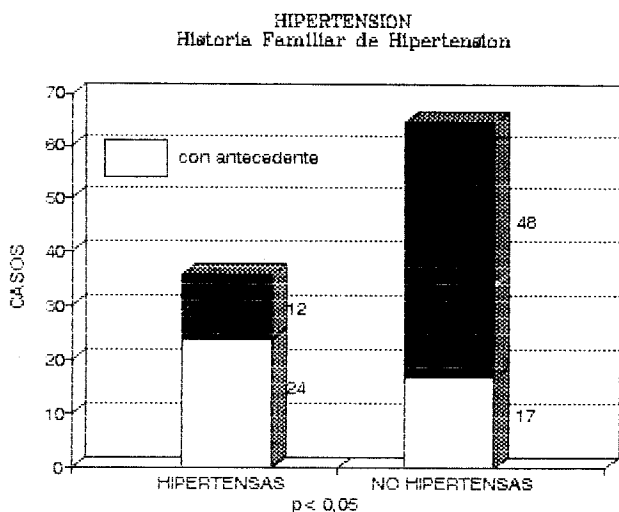


Figura 1

cardiología y ginecología, sección climaterio, entre los meses de enero y marzo de 1991, cuyas edades oscilaron entre 40 y 65 años; se determinó si se encontraban en etapa pre o posmenopáusica. Todas completaron un cuestionario ginecológico donde se investigaba antecedentes familiares y personales. Otro cuestionario cardiológico era cumplimentado según se detalla más adelante. De las 101 pacientes chequeadas, se decidió incorporar a un estudio de seguimiento cardiológico y ginecológico a las que presentaran estado de posmenopausia para evaluar los factores de riesgo cardiovascular y sus posibles modificaciones a través del tratamiento de reemplazo hormonal (HRT). Al grupo de posmenopáusicas que podían recibir tratamiento sustitutivo según criterio ginecológico y cardiológico

**Tabla 3**  
Tipo de menopausia

Natural	59 (75,60%)
Quirúrgica	19 (24,40%)
Años de menopausia	Entre 2 y 8

y que cumplieran con los criterios de elección se les solicitó además consentimiento para llevar a cabo el estudio. Las excluidas o que no aceptaban eran incorporadas a un plan de dieta y actividad física según se describirá luego.

#### Criterios de inclusión general

Mujeres entre 40 y 65 años en etapas pre o posmenopáusica. Se relevaron todos los antecedentes personales y familiares de interés, ginecológicos y cardiológicos. El examen físico fue realizado por especialistas de ambos departamentos.

**Examen cardiológico.** Se evaluó la tensión arterial con esfigmomanómetro de mercurio, sentada, en el brazo derecho. Se realizaron dos determinaciones con intervalo de 5 minutos entre cada una y se consideró el promedio de ambas en los valores sistólico y diastólico. Se realizó electrocardiograma y en los casos necesarios, ecocardiograma modo B y Doppler, prueba ergométrica graduada, monitoreo ambulatorio sistema Holter, ventriculografía isotópica, etc.

**Historia clínica.** Se evaluó enfermedad cardíaca pasada o presente, valoración actual, tratamientos efectuados. Hipertensión, tratamiento y antigüedad de la afección; hipertensión y embarazo; peso y talla. La obesidad y sobrepeso se evaluaron por el índice de masa corporal ( $BMI = \text{peso}/\text{talla}^2$ ). Dislipidemias: tipo y antigüedad, tratamientos efectuados. Diabetes, tra-

**Tabla 4**  
Reemplazo hormonal (n = 46)

<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>	
Alteraciones lipídicas	43 (93,5%)
Hipertensión	13 (28,3%)
<i>Enfermedad cardíaca</i>	
Enfermedad de Chagas	2 (4,34%)
Coronariopatía	1 (2,17%)
CIA operada	1 (2,17%)
Miocardopatía hipertrófica	1 (2,17%)

CIA: comunicación interauricular.

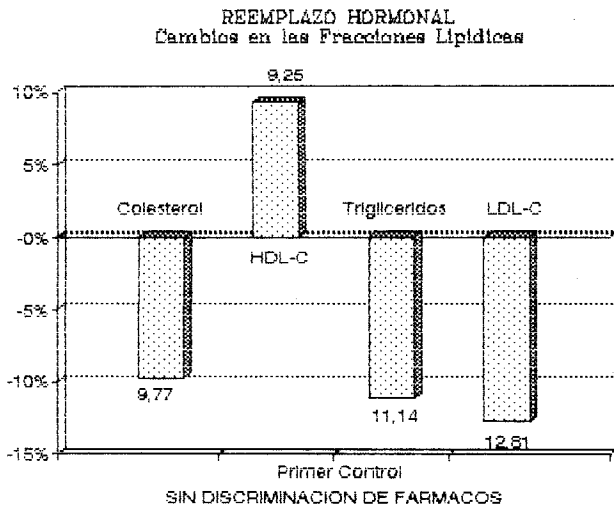


Figura 2

tamientos y antigüedad de la afección, así como relación con las gestas. Antecedentes de enfermedad y muerte de familiares en primer grado por patología cardiovascular, al igual que la edad de ocurrencia del evento. Hábito tabáquico, actual o pasado, cantidad de cigarrillos fumados por día, años del hábito o de la suspensión. Paridad y edad a la primigestación. Actividad física, tipo y periodicidad. Trabajo: activo o sedentario según estuviera en movimiento como mínimo las dos terceras partes del tiempo laboral. Escolaridad por años de estudio.

**Examen ginecológico.** Comprendió el examen general, estudio de Papanicolao, colposcopia, ecografía ginecológica y transvaginal y mamografía.

**Examen de laboratorio.** Se determinó por radioinmunoensayo los valores de FSH, LH y

estradiol plasmático. En el perfil lipídico se dosó colesterol total, colesterol de HDL y triglicéridos por método enzimático colorimétrico automatizado. El colesterol de LDL se calculó por la fórmula de Friedewald  $LDL = \text{colesterol-HDL} - (\text{triglicéridos}/5)$ . Se complementó con glucemia, uremia, hemograma y hepatograma.

### Muestra

El total de 101 mujeres incorporadas se dividió en premenopáusicas y posmenopáusicas, de acuerdo con el criterio clásico relacionado con la fecha de última menstruación: 23 eran premenopáusicas y 78 posmenopáusicas; de este grupo, 46 pudieron realizar tratamiento hormonal sustitutivo.

Las que fueron incorporadas al tratamiento de reemplazo hormonal no presentaban antecedentes de cáncer ginecológico, estaban libres de enfermedades neurológicas, nefropatías, hepatopatías, endocrinopatías, hematopatías, neoplasias de cualquier tipo, y no poseían cardiopatías evolutivas.

Los criterios de suspensión del tratamiento sustitutivo fueron: aparición de cuadros agudos de patologías preexistentes o de nuevas alteraciones en las que fuera necesario evaluar a la paciente sin interferencia farmacológica. Este grupo se controló cada 3 meses por ginecología y cardiología, cumplimentándose el perfil de laboratorio.

El criterio de sustitución empleado fue:

1) En las menopausias naturales se usó el esquema combinado continuo con 2 mg de  $17\beta$ -estradiol (valeriato)-5 mg de medroxiprogesterona acetato (MPA) (23 pacientes).

2) Para las menopausias quirúrgicas se ad-

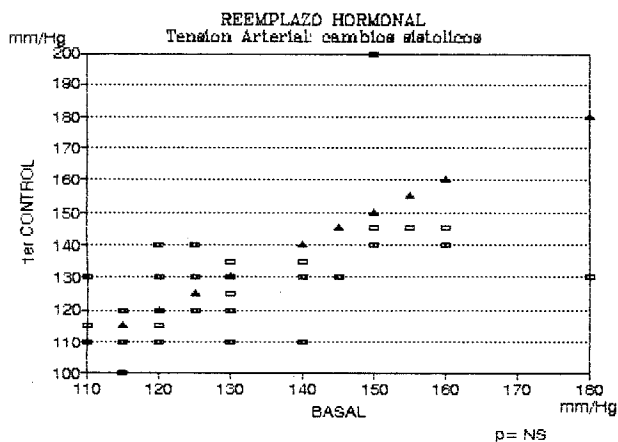


Figura 3

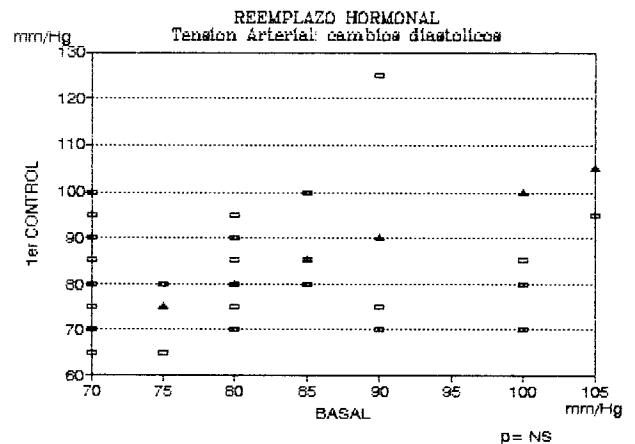


Figura 4

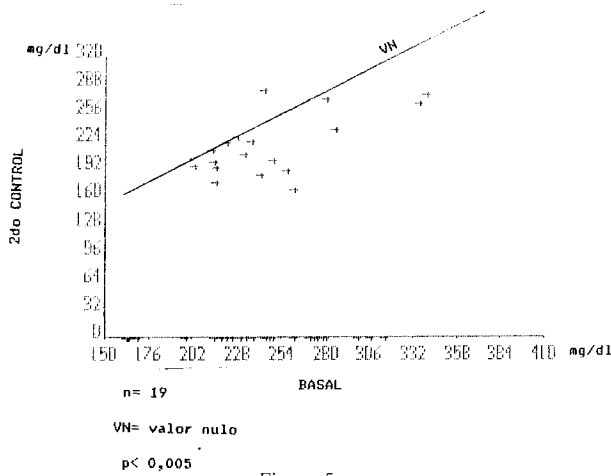
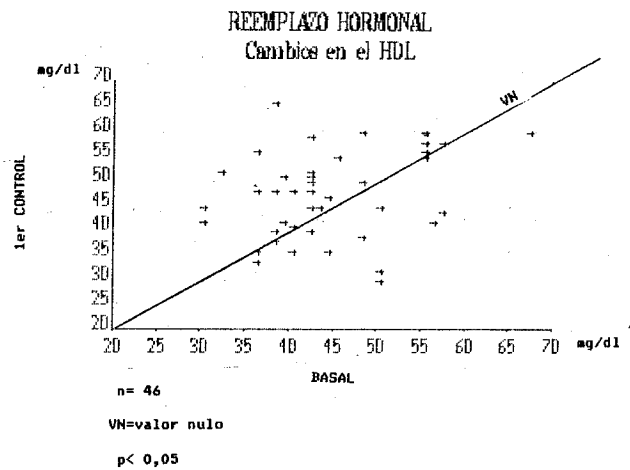
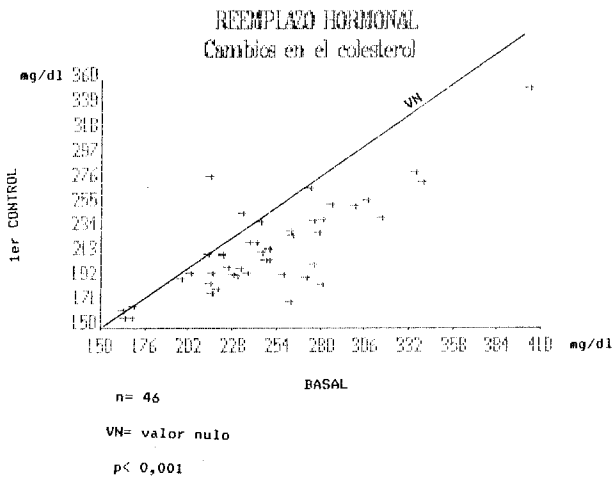


Figura 5

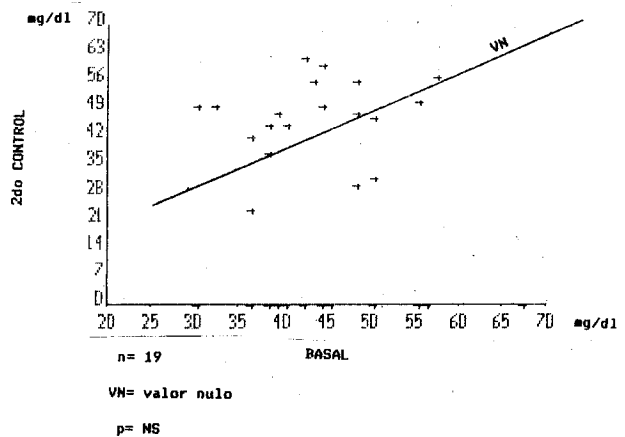


Figura 6

ministró 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados (CEE) (13 pacientes). En 2 casos de menopausia natural se dio CEE+ 5 mg de MPA por tratarse de menopausias recientes.

3) Cuando aparecían síntomas de depresión psíquica o descenso importante de la libido se usaban 2,5 mg de tibolona (10 pacientes); de éstas, 3 eran menopausias quirúrgicas pero se indicó tibolona por los antecedentes familiares de cáncer de mama (2 habían presentado nódulos benignos).

Un grupo de 14 pacientes que no realizó hormonoterapia sustitutiva por diversas causas (contraindicación de la HTR, falta de consentimiento, etc.), se sometió a cambios de hábitos alimentarios y/o dieta y actividad física que consistió en caminar como mínimo 3 veces por semana

durante 20 minutos (*Paffembarger physical activity*, modificado).<sup>14</sup> Este grupo se analizó de igual manera que el de reemplazo.

Todos los grupos fueron evaluados por ambas especialidades y con laboratorio a una frecuencia aproximada de 3 meses. El estudio de las muestras se realizó para cada nivel de las variables por la prueba de t apareada con significación estadística ( $p < 0,05$ ). La base de datos se almacenó en un programa DBASE III plus y se analizó con el programa EPI.<sup>5</sup>

### RESULTADOS GENERALES

Las características de la muestra en la comparación premenopáusicas-posmenopáusicas están desarrolladas en la tabla 1.

La tabla 2 muestra los factores de riesgo car-

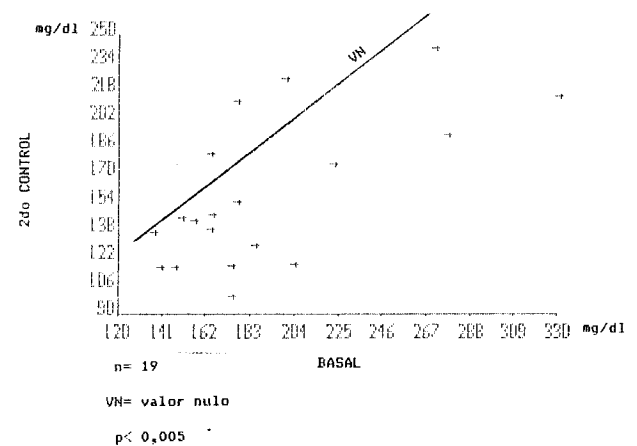
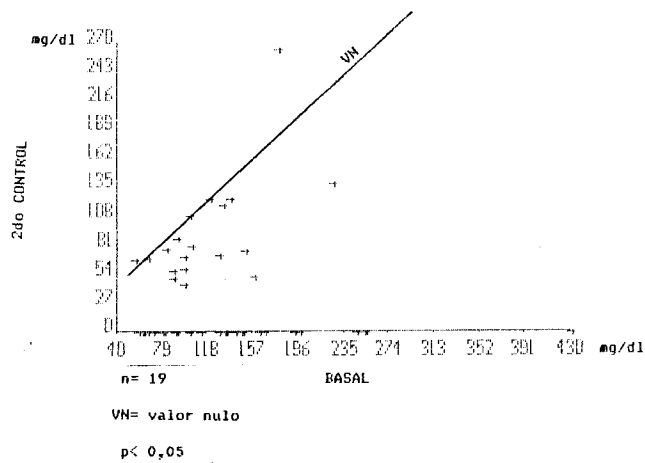
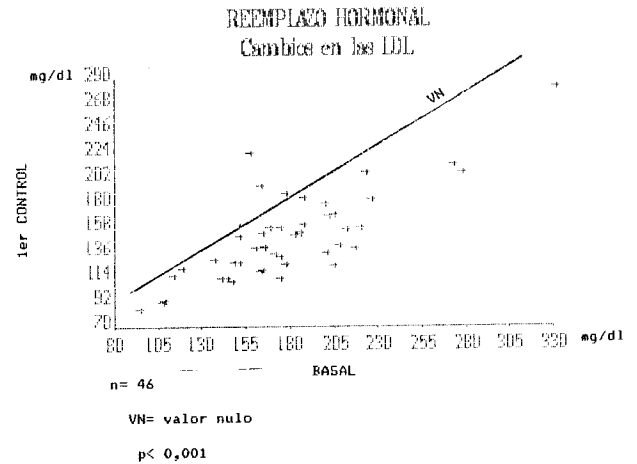
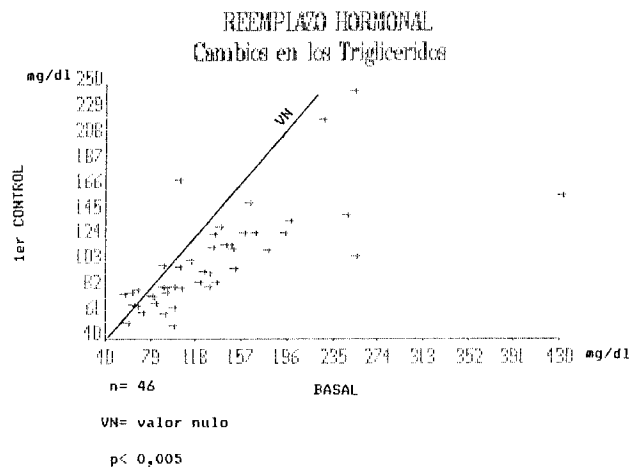


Figura 7

Figura 8

diovascular presentes en la muestra.

La hipertensión y la dislipidemia fueron el factor de riesgo más frecuente. De las 101 mujeres estudiadas en ambos grupos, 36 (35,64%) eran hipertensas. Un dato importante de destacar es la media etaria de las hipertensas pre y posmenopáusicas. Para las primeras el promedio de edad estuvo comprendido entre 45 y 51 años para los percentilos 25 y 75. En las posmenopáusicas la media de edad se situó entre 50 y 55 años para los percentilos 25 y 75. Esta diferencia etaria fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

La historia familiar de hipertensión en los familiares de primer grado de las hipertensas fue estadísticamente significativa.

La figura 1 grafica las características de este

grupo, donde también se observa la presencia dominante por línea materna.

Presentaron algún tipo de alteración lipídica 87 mujeres (86,13%). Eran fumadoras actuales 19 (18,81%), con un promedio de 9 cigarrillos por día.

La tabla 3 muestra el tipo de menopausia y los años promedio de ésta en el grupo de posmenopáusicas. No aceptaron realizar hormonoterapia de reemplazo 2 pacientes con menopausia quirúrgica y 13 con menopausia natural.

#### Resultados del seguimiento con reemplazo hormonal

La tabla 4 detalla qué factores de riesgo cardiovascular y qué patologías presentaron las pacientes reemplazadas.

Tabla 5  
Hormonoterapia de reemplazo. Significación estadística de los cambios lipídicos entre basal y controles sucesivos

Controles	17- $\beta$ -E-MPA		CEE (+MPA en 2)		Tibolona	Hig-diet	
	P		P		P	P	
	1 <sup>o</sup>	2 <sup>o</sup>	1 <sup>o</sup>	2 <sup>o</sup>	1 <sup>o</sup>	1 <sup>o</sup>	2 <sup>o</sup>
Colesterol	< 0,001	< 0,005	< 0,001	< 0,05	NS	NS	NS
Triglicéridos	< 0,005	NS	NS	NS	NS	< 0,05	NS
HDL-colesterol	< 0,01	< 0,005	NS	NS	NS	< 0,05	< 0,02
LDL-colesterol	< 0,001	< 0,001	< 0,005	< 0,05	NS	NS	NS

17- $\beta$ -E: 17- $\beta$ -estradiol; MPA: medroxiprogesterona; CEE: estrógenos equinos conjugados; Hig-diet: tratamiento higiénico-dietético.

Durante todo el tratamiento se observó un cambio global favorable en el perfil lipídico, según se puede observar en la figura 2.

Hubo cambios favorables en las cifras de tensión arterial, en especial de las hipertensas, aunque no mostraron significación estadística. En estas pacientes no fue necesario modificar la medicación y en general hubo descenso y estabilización de los valores (figs. 3 y 4). Los casos que no siguieron esta tendencia se detallan dentro del tópico complicaciones.

Las figuras 5 a 8 muestran los cambios de los valores del colesterol HDL, triglicéridos y LDL durante la hormonoterapia de reemplazo. En la tabla 5 se describe la significación estadística de cada cambio de acuerdo con las drogas estudiadas.

La tabla 6 muestra los valores basales lipídicos

y los cambios en cada control con los correspondientes percentilos 25 y 75. También se indican los valores del grupo de dieta y actividad física.

La figura 9 muestra los porcentajes de descenso de los niveles lipídicos para cada hormona empleada y para el grupo de dieta y ejercicio en un primer control a los 3,5 meses. Los meses de seguimiento se detallan en la tabla 7.

El seguimiento más prolongado se logró con el grupo 17- $\beta$ -estradiol-medroxiprogesterona en esquema combinado continuo y el grupo dieta-ejercicio: 8,41 meses. La figura 10 muestra el porcentaje de descenso de los valores de las fracciones lipídicas en estos dos grupos al cabo del segundo control.

#### Complicaciones

**Cardiológicas.** Una paciente portadora de

Tabla 6  
Evolución del perfil lipídico de acuerdo con percentilos (valores en mg/dl)

	Hig-diet		17- $\beta$ -E+MPA		CEE (+MPA en 2)		Tibolona	
	Percentilo 25%	Percentilo 75%	Percentilo 25%	Percentilo 75%	Percentilo 25%	Percentilo 75%	Percentilo 25%	Percentilo 75%
Colesterol basal	192	266	220	284	213	271	220	269
Primer control	191	262	197	246	198	231	195	250
Segundo control	200	235	191	238	186	203	229	278
HDL basal	40	48	38	44	42	55	40	48
Primer control	40	54	41	51	45	56	36	48
Segundo control	43	55	45	50	49	59	30	45
Triglicéridos basal	89	126	96	176	89	146	68	132
Primer control	75	106	82	130	83	130	67	100
Segundo control	80	108	81	125	48	70	58	76
LDL basal	125	200	161	203	139	186	158	198
Primer control	116	183	125	172	123	153	138	196
Segundo control	125	166	119	177	117	138	183	225

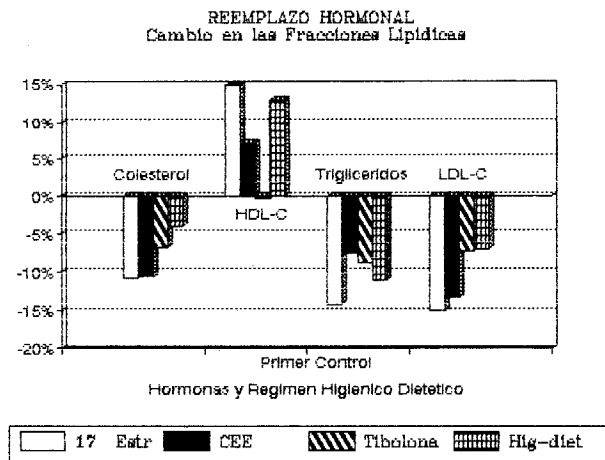


Figura 9

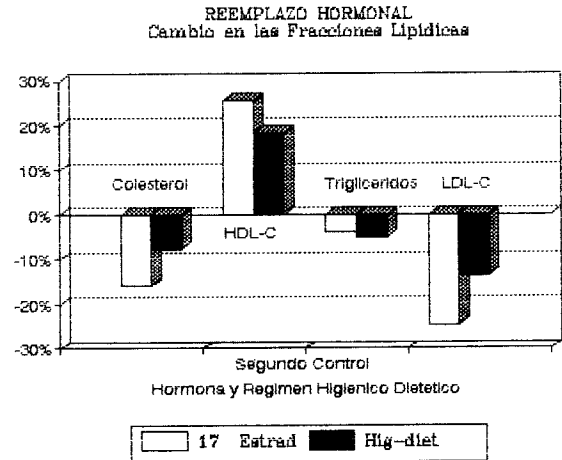


Figura 10

miocardiopatía hipertrófica con hipertensión moderada tratada con dos drogas antihipertensivas tuvo episodios de elevación de los valores tensionales que fue imposible de manejar aun con el aumento de las dosis de medicación. Se decidió la suspensión definitiva al cabo de 4 meses del tratamiento sustitutivo. Otras anomalías detectadas correspondieron a situaciones concomitantes ajenas a la HRT, por lo general causas económicas que obligaron a suspender durante un tiempo la medicación antihipertensiva. La suspensión temporaria del reemplazo hormonal ocurrió en una paciente chagásica que presentó un episodio de bradicardia de 45 latidos por minuto con mareos. La hormonoterapia fue suspendida 2 meses para su estudio y valoración. Una vez descartada la no asociación del tratamiento empleado con la alteración referida, se continuó con el mismo.

**Ginecológicas.** Tres pacientes tuvieron suspensiones temporarias de la terapéutica. Dos por hemorragia irregular, en cuyo caso se realizó raspado uterino sin hallarse patología preneoplásica o neoplásica. Una paciente por mastalgia que fue estudiada sin encontrarse alteraciones. Los 3 casos continuaron la hormonoterapia de reemplazo.

Las suspensiones definitivas fueron 3. Dos presentaron nódulo mamario y debido a la carga hereditaria se discontinuó la terapéutica. Una paciente no deseó proseguir luego de 3 meses por sintomatología de edema.

Con los estrógenos equinos conjugados más la medroxiprogesterona no hubo derivación inesperada. Con el 17- $\beta$ -estradiol y la medroxiprogesterona en esquema combinado continuo hubo 9 pacientes (39%) que presentaron hemo-

rragia leve los primeros meses de tratamiento, que luego desapareció quedando en amenorrea.

## DISCUSION

Al analizar las características de la muestra vemos que no existieron diferencias significativas en los grupos de pre y posmenopáusicas en las variables consideradas.

La edad de primigestación fue temprana: alrededor de 19 años en cada grupo. Según datos de dos estudios caso control sobre factores reproductivos y riesgo de infarto de miocardio, aquellas mujeres cuya primigestación ocurrió antes de los 20 años tienen un aumento del riesgo: RR 2,97<sup>15</sup> y RR 1,6.<sup>16</sup> También es notorio que el 88,11% (89 mujeres) tiene un nivel educacional elemental, es decir, completaron sólo la escolaridad primaria, factor que también se relaciona con una menor colaboración en la detección y tratamiento precoz de algunos factores de riesgo cardiovascular.<sup>17, 18</sup>

La ocupación referida con mayor frecuencia

Tabla 7  
Seguimiento

	Meses	Percentilo 25%	Percentilo 75%
Reemplazo hormonal;			
17- $\beta$ -estradiol + medroxi-progesterona	3-14	4,00	10,00
CEE (+ medroxiprogesterona, según caso)	3- 9	3,00	8,00
Tibolona	3-12	4,00	8,00
Higiénico-dietético	3-14	6,00	10,00



fue ama de casa, destacándose la escasa población de mujeres que realizaban tareas fuera del hogar.

Todas estas consideraciones nos dan la idea general del tipo de población estudiada: predominantemente clase obrera y media baja, de nivel educacional bajo y escasos recursos económicos.

Si observamos la tabla de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular vemos que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; sólo la antigüedad en el padecimiento de la hipertensión fue significativa para las premenopáusicas. Esto podría deberse a que en este grupo las hipertensas son portadoras de enfermedad hipertensiva y ésta no es una alteración coincidente con la posmenopausia, sino que está instalada antes de la caída estrogénica, a juzgar por las medias etarias de las hipertensas pre y posmenopáusicas y las distribuciones entre los percentilos 25 y 75 de cada grupo.

Si bien es cierto que con el aumento de la edad hay también un incremento relativo de los valores de tensión, sobre todo sistólico, y que en la mujer se pone en evidencia a partir de la menopausia, no debemos olvidar que un importante grupo de mujeres, en especial las que presentan una marcada carga hereditaria o antecedentes de gestosis gravídica, pueden presentar la enfermedad hipertensiva temprano.

Estas observaciones, que se repiten en otros estudios epidemiológicos con mayor número de casos como el de Ede (Holanda),<sup>19</sup> o el estudio de las enfermeras de Estados Unidos,<sup>5</sup> nos permiten comprender la importancia del desarrollo de la hipertensión como factor de riesgo cardiovascular y que a través del control ginecológico se puede efectuar una pesquisa precoz, aun antes de que las mujeres pasen a la posmenopausia.<sup>20</sup>

Las alteraciones lipídicas estaban presentes en más del 80% de nuestra muestra. La mayor alteración de las fracciones lipídicas en el grupo posmenopáusico se correlaciona con todos los estudios epidemiológicos que hablan del aumento de las fracciones aterogénicas de los lípidos en las menopáusicas.<sup>21, 22</sup> La diferencia entre la pre y posmenopausia no fue estadísticamente significativa, aunque hay mayor porcentaje de esta alteración en el segundo grupo. Si consideramos la antigüedad del padecimiento podemos apreciar el mismo fenómeno que con la antigüedad de la hipertensión, es decir, hay mayor número de años de conocimiento en las premenopáusicas que en las posmenopáusicas;

sin embargo este hecho no fue estadísticamente significativo.

Nuestra población de fumadoras fue baja, 18,81%, si se la compara con otros estudios como el de factores de riesgo en el infarto del Consejo de Epidemiología de la Sociedad Argentina de Cardiología. Las mujeres fumadoras eran el 20,47% entre los controles y 28,34% entre las infartadas, con una edad similar a las de nuestro grupo.<sup>23</sup>

No se pudo evaluar este resultado, pues el porcentaje de ex fumadoras tampoco fue elevado, o sea que la población en su mayoría nunca fumó, lo que descartaría el factor económico en el hábito tabáquico de este grupo. Las organizaciones mundiales antitabaco refieren que existe un aumento del consumo de cigarrillos en las mujeres jóvenes y que en ciertos lugares como en Alemania éstas fuman más que los hombres de igual edad. Por razones cronológicas estas mujeres pertenecerían al grupo en que las mujeres todavía fuman menos que los hombres, si bien en nuestro país aún hay valores epidemiológicos de magnitud en cuanto a cifras reales de tabaco a distintas edades.

A continuación efectuaremos algunas consideraciones sobre el tratamiento hormonal sustitutivo: una de las críticas epidemiológicas más agudas que se le realiza es precisamente que la mayoría de las mujeres que aceptan realizarlo pertenecen a una clase social media o elevada. Esto hace que la detección de los factores de riesgo y su tratamiento sea precoz ya que las pacientes acceden a los sistemas de salud con más facilidad que otras clases sociales, lo que actuaría como un factor de confusión en la evaluación del valor real de este tipo de terapéutica como prevención primaria.<sup>24, 25</sup> En nuestra muestra, de clase social baja y con poca escolaridad, el porcentaje de no aceptación inicial también fue alto (19,23%), pero no muy diferente al de otros países.

El fenómeno de protección arterial, que en un principio se basó exclusivamente en la acción sobre el metabolismo lipídico, hoy se considera que representaría sólo un 20-30% de la acción antiaterogénica. Si bien el perfil lipídico de nuestras menopáusicas reemplazadas mostró un mejoramiento significativo, en las pacientes que refirieron alteraciones lipídicas anteriores a la entrada en la menopausia y aun con niveles de estradiol plasmático aceptables, el descenso de los lípidos no fue suficiente para llegar a valores deseables. Como ya se sabe, son portadoras de dislipidemias que poco tienen que ver con la interacción hormonal y debieron ser asis-

tidas con tratamiento específico.

Por lo tanto hoy se habla, apoyados en los estudios de experimentación básica de Thomas Clarkson, que habría en la acción estrogénica otros mecanismos de protección además de los ya conocidos. Thomas Clarkson expuso en la 64th Scientific Sessions of the American Heart Association, que se llevó a cabo en Anaheim, California, en noviembre de 1991, que algunos de estos mecanismos podían ser la regulación en el depósito de las lipoproteínas de baja densidad y el papel del endotelio directamente a nivel de la pared arterial y que ésta podría ser una base más firme de la protección.

Además, en esta población de bajos recursos la dieta presentaba alteraciones en cuanto al equilibrio entre sus componentes. En la encuesta alimentaria las mujeres hacían referencia a que sus principales comidas estaban integradas por carnes rojas, embutidos, pastas, huevos y preparaciones con éstos; panificados elaborados con grasas o aceites como facturas, galletitas, pasteles, etc.

Como se menciona en la tabla 6, nuestra muestra presentó valores basales de colesterol y LDL en cada uno de los grupos con reemplazo hormonal y en el grupo de dieta y actividad física por encima de los valores aceptados como deseables, con un HDL descendido, y un alto porcentaje de mujeres presentó hipertriglicéridemia.

El hecho de iniciar el tratamiento sustitutivo con fracciones lipídicas en valores no deseables hizo que nuestros porcentajes de modificación estén algo por encima de lo referido en la literatura especializada.<sup>21, 22</sup> Cuando se instituyó el reemplazo hormonal, el ajuste de los valores lipídicos se observó ya en el primer control, y el mayor o menor efecto sobre cada fracción lipídica dependió de las drogas empleadas. Los cambios mostraron una relación inicial manifiesta, que se mantuvo en controles posteriores aunque en algunos casos con menor significación estadística.

Los mejores resultados sobre el perfil lipídico, como también en los de tensión arterial, se obtuvieron con los reemplazos estrogénicos asociados o no con la progesterona.

El seguimiento más prolongado fue con 2 mg de 17- $\beta$ -estradiol y 5 mg de acetato de medroxiprogesterona en esquema combinado continuo, y mejores valores en los lípidos.

El uso de estrógenos equinos conjugados en dosis de 0,625 mg asociados o no con 5 mg de medroxiprogesterona (según tuviera o no útero la paciente), también mostró buenos resultados

en el perfil lipídico aunque con menor acción sobre el HDL. El descenso de los triglicéridos fue mayor en las 2 pacientes con menopausia natural a las que se les administró progesterona, no así en las quirúrgicas. Este descenso de los triglicéridos que también ocurrió en las tratadas con 17- $\beta$ -estradiol y medroxiprogesterona estaría explicado por publicaciones recientes en las cuales se cita a la progesterona como factor favorable al enviar las VLDL al catabolismo y disminuir de ese modo la concentración de triglicéridos.<sup>21</sup> El seguimiento con estrógenos equinos conjugados no fue tan prolongado puesto que las pacientes tributarias de este esquema ingresaron con posterioridad al estudio. Por razones administrativas y de realización de exámenes complementarios antes del ingreso no todas las enfermas comenzaron la sustitución en igual fecha, aunque el chequeo médico fue simultáneo para todas en los meses ya citados.

La tibolona se administró preferentemente en aquellos casos donde según criterio ginecológico fuera más conveniente que un estrógeno. Desafortunadamente, el bajo nivel inicial del HDL de nuestras pacientes hizo que al primer control fuera necesario discontinuar el tratamiento en casi el 50% de los casos al caer aún más los valores de HDL. Si bien se ha descrito que éstos retornan a la normalidad luego de 12 meses, nuestras pacientes eran poseedoras de dos o más factores de riesgo y en consecuencia la espera no era posible.

En la regulación de la tensión arterial los estrógenos actuarían a través de su acción Ca-antagonista y la regulación de los neurotransmisores. Nosotros observamos un discreto beneficio sobre los valores tensionales, que no llegó a ser estadísticamente significativo. Es factible que el alto porcentaje de pacientes hipertensas medicadas no nos permitiera evaluar en forma aislada la acción de la sustitución.

Hubo un caso de una paciente con cardiopatía hipertensiva que debió suspender la hormonoterapia de reemplazo por no poder estabilizar las cifras tensionales. Las modificaciones en alza de los valores sistodiastólicos de algunas pacientes no se pudo atribuir a la hormonoterapia pues a la vez habían incidido otros factores en esa elevación transitoria. El más frecuente fue la discontinuidad de la medicación antihipertensiva por razones económicas.

Algunas publicaciones recientes<sup>26</sup> le dan una merecida significación a la actividad física en el mejoramiento de la calidad de vida y al control de algunos factores de riesgo en la mujer menopáusica, como la elevación del HDL, mantener

el peso corporal, etc. Por tal motivo el grupo que no pudo realizar estrogenerapia sustitutiva fue instruido en cambios de hábitos alimentarios y aumento de la actividad física.

En este grupo el efecto beneficioso, sobre todo de la actividad física, se evidenció en los valores adecuados de HDL que presentaban las pacientes ya en el primer control; los valores de colesterol y LDL, si bien descendieron, no lograron valores significativos pues los abandonos más comunes se refirieron a la dieta y no al cumplimiento de la actividad física.

Las mujeres manifestaron problemas con respecto al cumplimiento de la dieta tanto por razones de voluntad personal como por problemas económicos en la adquisición de alimentos adecuados.

## CONCLUSIONES

— Por nuestros resultados podemos decir que aquellas pacientes menopáusicas que presentaron una dislipidemia leve o moderada se beneficiaron con la hormonoterapia sustitutiva, en particular en el descenso de las fracciones más aterogénicas.

— Las pacientes que ingresaron con alteraciones francas o de evolución prolongada (que por lo general refirieron haber realizado tratamientos por su dislipidemia con fármacos específicos) y que al cabo del primer control no lograron descender los niveles a valores deseables, debieron ser remitidas a tratamiento por nutrición.

— Las normotensas e hipertensas mostraron un descenso de los valores de tensión sistodias-tólicos. Las pacientes hipertensas ya medicadas con antihipertensivos, en general no presentaron desajustes al instituirse el reemplazo hormonal.

— Por otra parte, las pacientes con patología cardíaca si no presentaban daño miocárdico pudieron ser sustituidas a pesar de la asociación con progestágenos.

— La educación hacia los cambios alimentarios y el ejercicio es una buena opción para las mujeres que no pueden ser medicadas con reemplazo hormonal.

## SUMMARY

### MENOPAUSE, CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY

#### *Background and objectives*

**The aims of this study were to determine the cardiovascular risk factors in pre and postmenopausal women, and to evaluate their possible modifications after hormone replacement therapy.**

## *Methods and results*

**A total of 101 patients, 23 premenopausal and 78 postmenopausal women were included in our study. Major risk factors for coronary artery disease and educational level were evaluated in all the patients. There were no significant differences between the premenopausal and postmenopausal groups regarding risk factors incidence. Patients in the postmenopausal group were followed for 8.48 months. Forty-six of them received hormone replacement therapy. This group had at least one of the major risk factors. Follow-up control visits were every 3 months. Evaluation was performed by cardiologists and gynecologists: blood lipid levels were also controlled. A 10.67% decrease in serum levels of total cholesterol and an increase of 11.67% of high density lipoprotein cholesterol was observed in women receiving hormone replacement therapy. Initial lipid levels were significantly modified at 3.41 and 8.48 months ( $p < 0.001$  and  $p < 0.05$ , respectively). There was a slight, though not statistically significant, tendency for lower arterial blood pressure values at follow-up in this group. Cardiovascular complications occurred in one patient.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Glendy RE, Levine SA, White PD: Coronary disease in youth: comparison of 100 patients under 40 with 300 people post 80. *JAMA* 1937; *109*: 1775-1778.
2. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS: Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circ Res* 1990; *81*: 1680-1687.
3. Sarrel P, Lindsay D, Rosano G, Poole-Wilson: Angina and normal coronary arteries in women: gynecologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1992; *167*: 467-472.
4. Connor BE, Bush TL: Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; *265*: 1861-1867.
5. Fiebach NH, Hebert RP, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: A prospective study of high blood pressure and cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol* 1989; *130*: 646-654.
6. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Tratamiento estrogénico posmenopáusico y enfermedad cardiovascular. *N Engl J Med* 1991; *325*: 756-762.
7. Wilson PWF, Garrison RS, Castelli WP: Postmenopausal, estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985; *313*: 1038-1043.
8. Eaker ED, Castelli WP: Differential risk for coronary heart disease among women in the Framingham Study. In: Eaker E, Packard B, Wenger N et al (eds): *Coronary Heart Disease among Women*. Haymarket Doyle, New York, 1987.
9. Hong MK, Romm PA, Reagan K: Effects of estrogen replacement therapy of serum lipid values and angiographically defined coronary disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1992; *69*: 176-178.
10. Busch TL, Barrett-Conor E, Cowan LD et al: Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; *75*: 1102-1109.
11. Henderson BE, Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM: Estrogen use and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1986; *154*: 1181-1186.

12. Harlap SMB: The benefits and risk of hormone replacement therapy: An epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1986-1992.
13. Busch TL, Barrett-Connor E: Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 80-104.
14. Paffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT: Physical activity as and index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 161-178.
15. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Pampallona S, Tognoni G: Risk factors for myocardial infarction in young women. *Am J Epidemiol* 1987; 125 (5): 832-843.
16. Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S: Reproductive factors and risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 408-416.
17. Pearson T, Rybicky B: Low educational attainment: The greatest challenge in the prevention of heart disease? *Circulation* 1991; 83 (2): 738.
18. Matthews KA, Kelsey SF, Meilahn EN, Kuller L, Wing R: Educational attainment and behavioral and biologic risk factors for coronary heart disease in middle-age women. *Am J Epidemiol* 1989; 129 (6): 1132-1144.
19. Van Berensteyn ECH, Van T Hof MA, De Waard H: Contributions of the ovarian failure and aging to blood pressure in normotensive perimenopausal women: a mixed longitudinal study. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 947-955.
20. Kitler ME: Differences in men and women in coronary artery disease, systemic hypertension and their treatment. *Am J Cardiol* (editorial) 1992; 70: 1077-1080.
21. Lobo Rogerio A: Effects of hormone replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocr and Metab* 1991; 73 (5): 925-931.
22. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg LM, Ravnkar B, Sacks F: Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
23. Schargrodsky H, Ciruzzi M, Hirshon Prado A, Ardariz M, Cesar J, Ruffa R, Soifer S, Paterno C, Pramparo P, Caccavo A, Rozlosnik J: Prevalencia de factores de riesgo en el infarto agudo de miocardio, estudio multicéntrico. *Rev Arg Cardiol* 1992; 60 (4): 351-368.
24. Cummings SR: Cardiovascular disease and HRT: new perspectives. Paper presented at the XIIIth World Congress of Gynecology and Obstetrics. Singapore, September 1991.
25. Homes MM, Rovner DR, Rother ML et al: Women's and physician's utilities for health outcomes in estrogen replacement therapy. *J Gen Intern Med* 1987; 2: 178-182.
26. Owens J, Matthews KA, Wing R, Kuller MD: Can physical activity mitigate the effects of aging in middle-age women? *Circulation* 1992; 85: 1265-1270.