



Reemplazo hormonal en la menopausia

Terapia hormonal de reemplazo y enfermedades relacionadas con ateroesclerosis

Rafael Campuzano Rodríguez*

* Unidad de Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva", Morelia.

Uno de los campos más controvertidos en los últimos 10 años es la terapia hormonal de reemplazo (THR) durante el climaterio. A finales de los 80', la observación que las mujeres en etapa pre-menopáusica tenían cierta protección en contra de enfermedad vascular coronaria (CVD), y el hecho que las mujeres post-menopáusicas, igualan en frecuencia la enfermedad coronaria al hombre, sugirió que la ausencia de estrógenos participaba de una manera importante en el desarrollo de ateroesclerosis.¹ A principios de los 90' había una gran cantidad de publicaciones en relación a los lípidos y su participación en la CVD; los estudios de los estrógenos en la post-menopausia demostraban, que en esta etapa de la vida había un cambio del patrón de lípidos hacia un patrón más aterogénico, específicamente disminución en las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), un aumento en los triglicéridos (TG) y un discreto aumento en el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), también por esas fechas se demostró que los estrógenos administrados a mujeres post-menopáusicas, revertían estas alteraciones en las diversas fracciones de lípidos. La Dra. Deborah Grady en 1992, publicó un meta-análisis que incluyó alrededor de 30 estudios observacionales en los que se valoraba la administración de estrógenos a mujeres post-menopáusicas y su relación con CVD y otros.² Este escrito demostró que los estrógenos conjugados favorecían la protección cardiovascular en mujeres post-menopáusicas RR de 0.65 (IC 0.59-0.71), también mostró que había un mayor riesgo de CA de mama en mujeres que utilizaban estrógenos, pero que este era mínimo, RR 1.26 (IC 1.04-1.51) y que no había ningún efecto sobre enfermedad vascular cerebral (EVC), RR 0.96 (IC 0.82-1.13). La conclusión de este meta-análisis fue que los estrógenos muy probablemente protegían en contra de enfermedad coronaria. El estudio de salud de las enfermeras, que incluyó a 100,000 muje-

res, entre 30 y 55 años de edad, reportó 37 y 20% reducción del riesgo de mortalidad, entre las mujeres que reportaron tomar actualmente y referían haber tomado por largo tiempo estrógeno-terapia (ET) respectivamente.³ Muy recientemente Paganini-Hill y cols, publicaron el resultado de un estudio a largo plazo 22 años, de ET en mujeres post-menopáusicas en el que se demuestra que las mujeres que utilizan estrógenos en esta etapa tienen una mortalidad total menor que las que no lo hacen.⁴

Por otro lado, los efectos biológicos de los estrógenos, han sido bien documentados y en efecto, pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres post-menopáusicas. De éstos cabe mencionar que reducen las LDL-C, la Lipo (a), mejoran la resistencia a la insulina con la consecuente disminución en los niveles de insulina y glucemia, reducen el nivel de homocisteína y de las moléculas de adhesión endotelial, mientras que elevan HDL-C, inhiben la oxidación de las LDL y mejoran la función endotelial. Cambios todos que disminuyen la progresión de la ateroesclerosis y la formación de placa ateromatosa. En contraposición la ET, produce elevación de los triglicéridos, de algunos factores de la coagulación (Factor VIII, Protrombina 1 y 2), la PCR y las metaloproteinasas de matrix que ahora sabemos favorecen la desestabilización de la placa y pueden precipitar un evento coronario agudo (Cuadros II y III).

Los datos anteriores, contrastan con un par de estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que seguramente son los que vinieron a cambiar la prescripción de los estrógenos a mediados de los años 90', el estudio de iniciativa de salud de las mujeres (WHI) y el estudio de reemplazo de estrógenos y progestagenos y corazón (HERS) por sus siglas en inglés. El primero programado a 8.5 años fue interrumpido a los 5.2 años porque los riesgos del grupo de intervención sobrepasaban a los benefi-

Cuadro I. Recomendaciones generales de la THR.

- 1 La estrógeno-terapia, queda como la indicación inicial para aliviar los síntomas del climaterio y es una opción viable para todas las mujeres post-menopáusicas con excepción de aquéllas con historia de cáncer de mama, ECV, eventos tromboembólicos previos o EVC. En mujeres sanas el riesgo absoluto de eventos adversos es EXTREMADAMENTE BAJO.
- 2 Las mujeres que están recibiendo estrógenos para síntomas, la meta será disminuirlos paulatinamente hasta suspenderlos y la disminución será gradual para minimizar la recurrencia de síntomas.
- 3 El uso a largo plazo para prevenir enfermedades crónicas no es apropiado. En mujeres que al disminuir o suspender el medicamento hay recurrencia de los síntomas o disminuye su calidad de vida, es apropiado reiniciar el tratamiento, siempre es conveniente dar las dosis más bajas posibles y por el menor tiempo posible. También es necesario valorar las diferentes vías de administración.
- 4 Un anticonceptivo oral con dosis bajas de estrógenos (20 µg de estinil estradiol), es el tratamiento más apropiado para los síntomas de las mujeres en la perimenopausia. La mayoría de estas mujeres están entre los 40 y 50 años de edad y son candidatas a anticoncepción, para ellas las dosis arriba mencionadas mejoran los síntomas y proporcionan un mejor control del sangrado que los anticonceptivos habituales que contienen mayor dosis de estrógenos y progestágenos e inhiben el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.
- 5 Las mujeres con síntomas de atrofia urogenital, lubricantes vaginales pueden ser utilizados inicialmente, sobre todo cuando los síntomas son ligeros. Sin embargo la mayoría de las mujeres necesitan dosis bajas de estrógenos para aliviar los síntomas.
- 6 Aunque hay estudios que demuestran retardo en ateroesclerosis con el uso "temprano" de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, se requieren mayores datos para determinar si la THR utilizada en etapas más tempranas del climaterio tienen algún impacto sobre ECV, funciones cognoscitivas y el riesgo de demencia.

Cuadro II. Terapia de reemplazo hormonal.

Efectos cardiovasculares y de coagulación

- Disminuyen LDL 10-14% y aumentan HDL 7-8%
- Inhiben la oxidación de las LDL
- Reducen los niveles de Lp (a)
- Mejoran la función vascular endotelial
- Revierten el aumento en los niveles de fibrinógeno y de PAI-1 inducidos por climaterio
- Aumentan los niveles de triglicéridos
- Activan coagulación ya que aumentan (factor VII, fragmentos de protrombina 1 y 2 y fibrinopéptido A)
- Aumentan los niveles de proteína C reactiva

Jo. Ann F., Manson MD and Kathryn A. Martin MD: NEJM 2001;345:1:34-40.

cios, sobre todo en lo que se refiere a CA de mama.⁵ El estudio fue prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, hubo dos brazos principales el de estrógenos solos y el de combinación de estrógenos conjugados + medroxiprogesterona; en este último se aleatorizaron 16,608 mujeres con útero conservado y se dio un seguimiento como ya se mencionó de 5.2 años. Los resultados mostraron: Que las mujeres del grupo que había recibido estrógenos + progestágeno tuvieron, para enfermedad coronaria un RR de 1.29 (IC 1.02-1.63) CA de mama 1.26 (IC 1.00-1.59), EVC 1.41 (IC 1.07-1.85) y para tromboembolia pulmonar RR 2.13 (IC 1.39-2.35) y mostró protección para CA de colon y para fractura de cadera. La mortalidad

Cuadro III. Terapia de reemplazo hormonal.

Más efectos de los estrógenos

- ↑ La producción de las HDL y ↓ su depuración (1)
- ↓ Los niveles de moléculas de adhesión (VCAM, ICAM) (2)
- ↑ Expresión de ABC-A1, vía del receptor de estrógenos (ER) (3)
- ↑ Los niveles séricos del amiloide -A y la PCR (4)
- ↑ Metaloproteína-9 y cisteína-proteína (5)

1 Walsh BW, et al. J Lipid Res 1994;35:2083-93.

2 Majolie Hemelaar MD et al. Menopause 2005;12(5):526-535.

3 Srivastava RA. Mol Cell Biochem 2002;240:67-63.

4 Abbas A et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 24:e 2004:164-7.

5 Zanger D et al. J Am Col Card 2000; 36:1797-802.

total tuvo un RR de 0.98 (IC 0.82-1.18). El brazo que consideró a pacientes histerectomizadas y por lo tanto se les administró estrógenos solos¹³ tuvo los siguientes resultados: Para CVD RR 0.91 (IC 0.75-1.12), CA de mama RR 0.77 (0.59-1.01) EVC 1.39 (IC 1.10-1.77) y para fractura de cadera el RR fue de 0.61 (IC 0.41-0.91). El estudio HERS también fue un estudio aleatorizado, prospectivo, controlado con placebo que incluyó a 2,763 mujeres en 20 centros de EUA, todas las mujeres tenían enfermedad coronaria documentada y el seguimiento fue de 4.1 años. Los resultados mostraron que no hubo diferencia estadística en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares RR 0.99 (IC 0.81-1.22).⁶ El estudio WHI creó una gran

polémica a nivel mundial y fue objeto de innumerables críticas, la mayoría de ellas en relación al diseño del estudio, al promedio de edad en que había iniciado la THR, los riesgos cardiovasculares de las mujeres, a la cantidad de mujeres que habían abandonado el estudio etc. etc.⁷ A pesar de todo, dicho estudio motivó que varias instituciones internacionales cambiaron sus guías de tratamiento en post-menopausia y a que la FDA obligara a los diversos laboratorios que incluyeran en los frascos que contenían estrógenos una leyenda con los riesgos cardiovasculares que ellos implicaban. Probablemente muchos médicos consideren que hacer referencia al estudio WHI ya no tiene cabida, sin embargo, como dije anteriormente fue el estudio que cambió la prescripción médica en relación a los estrógenos en la post-menopausia y por esto debe hacerse referencia a él.

¿Hay explicaciones para la inconsistencia de resultados entre los estudios observacionales y los estudios prospectivos y controlados? Seguramente las hay: 1. En un principio se pensó que los estudios observacionales, tenían el sesgo de que las mujeres con más cultura de salud, eran las que tomaban estrógenos, hacían más ejercicio, llevaban una dieta más adecuada, mantenían peso etc., sin embargo en estudios posteriores se demostró que esto no era tal; 2. El tipo de progestágeno podría influir en el resultado, ya que el WHI utilizó medroxiprogesterona que seguramente es el progestágeno que más bloquea el efecto benéfico de los estrógenos, sin embar-

go, muchos estudios observacionales utilizaron el mismo progestágeno, con la consecuente protección de enfermedad coronaria, al que ya se ha hecho referencia. Aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de que la medroxiprogesterona pueda explicar las diferencias en los resultados entre los estudios controlados y los observacionales, este hecho no puede explicar completamente tales diferencias. El polimorfismo del receptor de estrógeno, es siempre una buena explicación y seguramente en el futuro próximo sabremos qué tanto este polimorfismo que como sabemos da una respuesta específica a cada paciente ante los estrógenos pueda explicar tanta incongruencia entre los diversos estudios. Actualmente hay una hipótesis en desarrollo que en principio parece muy viable y que puede explicar de una manera fisiopatológica las diferencias en los resultados encontrados entre los estudios prospectivos y los estudios observacionales y también parece dar la razón a ambos tipos de estudios. La teoría se ha dado en llamar "Hipótesis única".⁸ La idea fundamental de esta teoría, se basa en que el tiempo de inicio de la THR, tiene un efecto benéfico si se inicia en la menopausia temprana, o deletéreo si ésta se inicia varios años posteriores a la menopausia, o sea en la menopausia tardía. Los antecedentes para esta teoría son múltiples, por ejemplo la prevalencia de la placa ateromatosa y de ateroesclerosis carotídea difiere significativamente en mujeres pre-menopáusicas y 5-8 años posteriores a la menopausia.⁹ Datos del WHI, mostraron que mientras más

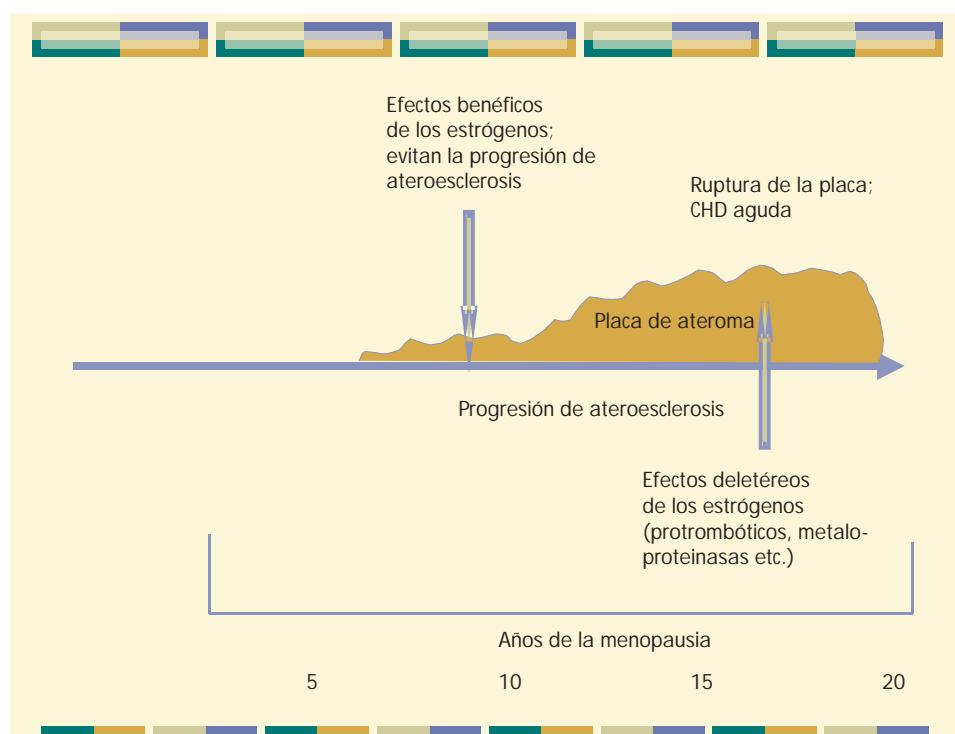


Figura 1.

tiempo de menopausia mayor fue la incidencia de infarto agudo de miocardio no fatal o muertes relacionadas a coronariopatía en las pacientes que tomaron THR.¹⁰ El estudio de corazón de la población de Framingham, demuestra que la incidencia de CHD es dependiente de la edad y en mujeres tiene exacerbación en la post-menopausia. Otros estudios, han demostrado una reducción en el score de calcio coronario cuando la ET se administra en la menopausia temprana en comparación con las que la iniciaron en la menopausia tardía.¹¹ La ateroesclerosis es un proceso evolutivo que seguramente inicia en la pre-menopausia y que sufre una aceleración en la etapa post-menopásica, de esta manera, el efecto con relación a la administración de estrógenos no es el mismo si éstos se administran cuando inicia el proceso ateroescleroso o éstos se administran cuando ya está formada la placa ateromatosa o en una etapa más avanzada de la ateroesclerosis. Los efectos biológicos de los estrógenos, disminuyen la progresión de la ateroesclerosis y retardan la aparición de la placa así como su ruptura. En la mayoría de los estudios observacionales, la edad de inicio de la THR fue en la menopausia temprana y esto pudiera explicar el beneficio en cuanto a los eventos coronarios, demostrado en tales estudios. Los estudios prospectivos, fallaron a demostrar este beneficio, si tomamos en cuenta que el promedio de edad de las mujeres en el WHI fue de 63 años, la mayoría de ellas en la menopausia tardía, ya cuando la placa ateromatosa está bien formada y si recordamos algunos de los efectos biológicos de la ET, en relación a que favorecen la síntesis de metaloproteinasa de matrix-9, las que sabemos que en un principio, reblandecen la placa y la desestabilizan con el consecuente riesgo de ruptura y por lo tanto la aparición de eventos coronarios agudos. En etapas posteriores, los estrógenos favorecen la remodelación de la mencionada placa y la formación de una placa estable, lo que conlleva a beneficios en relación a eventos coronarios agudos. Si recordamos esto fue justamente lo que sucedió en los estudios observacionales (*Figura 1*).

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones actuales para la prescripción de estrógenos, no contemplan la prevención de ateroesclerosis, sobre todo por parte de la American Heart Association, misma que para reducir el riesgo cardiovascular aconseja dieta sin grasas sobre todo saturadas, mantener peso, realizar ejercicio por lo menos 30 minutos diarios y el uso de estatinas. En principio creo que está bien, pero parece que el péndulo regresa y de probarse la "Hipótesis Unificada", creo que los estrógenos serán una alternativa útil, segura, efectiva y con muchos beneficios no sólo en cuanto al bienestar de las mujeres, sino que también en cuan-

to a la profilaxis de enfermedades crónico degenerativas como la demencia senil o deterioro progresivo de las funciones cognoscitivas, ya que estudios recientes han demostrado mejoría de estos problemas cuando los estrógenos son iniciados en la menopausia temprana. Está en proceso el estudio Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), en el que se analiza el tiempo de iniciación de la THR y la ruta de administración. En breve, es un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, programado a 5 años, en el que se analiza la efectividad de estrógenos equinos conjugados (CEE) 0.450 mg y estradiol transdérmico, en prevenir el engrosamiento de la media-íntima de la carótida y el score de calcio coronario en mujeres con menopausia temprana.¹² Hasta no contar con los resultados de este estudio, las recomendaciones para el uso de estrógenos en la post-menopausia, son las que se mencionan en el *cuadro I*.

Finalmente, una adecuada explicación de los riesgos y beneficios de los estrógenos a nuestras pacientes, mostrando los datos actualizados del conocimiento médico, es esencial, así como la revisión anual de los nuevos datos generados por la investigación en este campo. Evidentemente que el tratamiento concomitante para hipertensión, dislipidemia, diabetes, tabaquismo, vida sedentaria y obesidad no deben ser ignorados y se deberá motivar a las pacientes a llevar un buen control de todos estos factores de riesgo cardiovascular, en un esfuerzo por reducir la frecuencia tan alta de muertes coronarias en esta etapa tan importante de la vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joakimsen O, Bonaa KH, et al. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis. The Tromso-study. *Arterioescler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3007-13.
2. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Review. Hormone Therapy to prevent disease and prolong life in Postmenopausal Women. *Ann Intern Medicine* 1992; 117: 1016-1037.
3. Grodstein F, Manson JE, et al. A prospective observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941.
4. Paganini-Hill A, et al. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy; Leisure World Cohort Study. *Menopause* 2006; 13: 12-18.
5. Group For of Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in Healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
6. Hulley S, Grady D, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen Progestin Replacement Study (HERS). Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.

7. Campuzano-Rodríguez R. Reemplazo hormonal en el clímenopausio. Revisión. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005; 13: 140-147.
8. Phillips LS, et al. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. *Fertil Steril* 2005; 83: 558-566.
9. Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, et al. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998; 29: 1116-21.
10. Rossouw JE, Anderson GL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy posmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
11. Akhrass F, et al. Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5611-14.
12. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005; 8: 3-12.
13. WHI Steering Committee. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.

OTRAS LECTURAS RECOMENDADAS

1. Raghvendra K, et al. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: Importance of Timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovascular Research* 2005; 66: 295-306.
2. JoAnn Manson MD et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new Clinical trials. *Menopause* 2006; 13: 139-147.