



Terapia con estrógenos en la menopausia. Estudio clínico en evolución (KEEPS) para explicar la controversia del riesgo-beneficio de su administración

Arturo Zárate,* Marcelino Hernández-Valencia*

RESUMEN

El *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) es un estudio clínico, con asignación al azar y controlado, que se está realizando con el propósito de aclarar la controversia que causaron los estudios previos de riesgo-beneficio del consumo de estrógenos en la mujer posmenopáusica. Para ello se reclutaron mujeres sanas con menopausia reciente a las que se dividió en dos grupos: uno ingirió estrógenos orales y al otro se le administró estradiol por vía transdérmica, y las pacientes de ambos grupos consumieron progesterona oral en forma cíclica. El riesgo de padecer una complicación cardiovascular se determinó con mediciones del grosor de la media de la arteria carótida y el grado de calcificación de la arteria coronaria. También se analizaron los cambios en: lipoproteínas, factores de coagulación, densitometría ósea, mamografía, estado de la piel y capacidad cognoscitiva. La hipótesis consistió en que existe una ventana de oportunidad terapéutica para el consumo de estrógenos a dosis bajas en mujeres sanas con menopausia reciente.

Palabras clave: menopausia, terapia hormonal, estrógenos, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

The *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) is a randomized clinical and controlled study, with the objective of clarifying the controversy that arisen previous studies about the risk-benefit factor with use of estrogens in postmenopausal women. Healthy women aged 42-58 years who are within 36 months of their last menstrual period have been recruited to receive either oral estrogens or patches of estradiol; in addition both groups are given oral micronized progesterone for 11 days of each month. Outcomes will be carotid intima medial thickness and the accrual of coronary calcium; collaterally subrogate outcomes will be lipoproteins concentrations, coagulation markers, bone densitometry, mammography, skin characteristics and cognitive evaluation.

The hypothesis consists in the presence of a window of therapeutic opportunity for the use of estrogens in low dose in healthy women with recent menopause.

Key words: Menopause, hormone therapy, estrogen, cardiovascular risk.

RÉSUMÉ

Le *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) est une étude clinique, randomisé, contrôlé, mené dans le but de clarifier le différend qui a causé les précédentes études de risques-avantages de la prise d'oestrogènes chez les femmes ménopausées. Ces femmes en bonne santé ont été recrutés récemment à la ménopause était divisée en deux groupes: l'un a mangé oestrogènes oraux et l'autre a été donné estradiol transdermique, et les patients dans les deux groupes consommés dans une progestérone orale cyclique. Le risque de complication cardio-vasculaire a été déterminé par la mesure de l'épaisseur moyenne de l'artère carotide et le degré de calcification des artères coronaires. Nous avons également analysé les changements dans: les lipoprotéines, facteurs de coagulation, la densitométrie osseuse, la mammographie, l'état de la peau et les aptitudes cognitives. L'hypothèse est qu'il existe une fenêtre d'opportunité thérapeutique pour la consommation de faibles doses d'oestrogènes chez les femmes en bonne santé à la ménopause récente.

Mots-clés: la ménopause, l'hormonothérapie, l'oestrogène, les risques cardio-vasculaires.

RESUMO

A *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (CONTINUA) é um estudo clínico, randomizado, controlado, realizado com o objetivo de esclarecer o conflito que causou a estudos prévios de risco-benefício do uso de estrogênio em mulheres pós-menopáusicas. Foram recrutados mulheres saudáveis recentemente na menopausa, foi dividida em dois grupos: um comeu estrogênio oral eo outro foi dado estradiol transdérmico, e os pacientes nos dois grupos consumidos em uma progesterona cíclica oral. O risco de complicação cardiovascular foi determinada pela medição da espessura média da artéria carótida e do grau de calcificação arterial coronária. Também foram analisadas as mudanças em: lipoproteínas, fatores de coagulação, densitometria óssea, mamografia, condição da pele e capacidade cognitiva. A hipótese foi que há uma janela de oportunidade terapêutica para o consumo de doses baixas de estrogênio em mulheres saudáveis com menopausa recente.

Palavras-chave: menopausa, terapia hormonal, estrógeno, o risco cardiovascular.

En 2008 se inició el estudio clínico *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS), que pretende aclarar el lugar de la terapia con estrógenos en el tratamiento de los síntomas de la menopausia en la etapa inicial y terminará en junio de 2012. El estudio intenta establecer o refutar si el inicio oportuno del tratamiento con estrógenos tiene efecto benéfico en algunos marcadores secundarios del riesgo de enfermedad cardiovascular. La selección de marcadores subrogados se basa en que, por tratarse de mujeres sanas y relativamente jóvenes, no se esperaría que sufrieran un infarto de miocardio o accidente vascular. El estudio clínico cumple con los requisitos de ser multicéntrico, con asignación al azar, prospectivo, controlado y doble ciego; con una cohorte de 720 participantes, entre 42 y 58 años, quienes tuvieron su última menstruación entre seis meses y seis años antes del inicio del estudio. Las mujeres son sanas, sin diabetes, obesidad, ni hipertensión. Un grupo recibe 0.45 mg de estrógenos orales diarios, otro grupo se aplica 0.05 mg de estradiol por vía transdérmica semanalmente. Ambos grupos toman, adicionalmente, 200 mg de progesterona en microesferas durante 12 días de cada mes. Se cuenta con un grupo control sin medicamentos.

Para evaluar el efecto de la intervención se utilizan como marcadores de riesgo cardiovascular el grosor de la pared íntima de la carótida y el grado de calcificación de la arteria coronaria, mediante estudios de imagen. Se han agregado otros indicadores secundarios como: lipoproteínas, hormonas, marcadores de proceso inflamatorio y de coagulación, mamografía, densidad ósea, estado cognosciente y calidad de la piel.

En el estudio participan investigadores expertos en menopausia, como: F Naftolin, R Lobo, N Santorio, entre otros, y el respaldo académico del Instituto Kronos de Investigación de Longevidad de Arizona (*Kronos Longevity Research Institute*), cuya misión es identificar

y prevenir las enfermedades crónicas asociadas con la edad, y analizar las intervenciones destinadas a mejorar la calidad de vida.¹

CONTROVERSIA

El estudio KEEPS pretende aclarar la posición correcta del “péndulo”, que ahora viaja de un extremo que considera benéfico el tratamiento con estrógenos para la menopausia, hasta el otro extremo que lo etiqueta como peligroso. Un extremo se basa en el beneficio apoyado en el Estudio de Salud de las Enfermeras (*Nurses' Health Study*, NHS) de Boston y el otro extremo, el condenatorio, se basa en dos célebres reportes de la bibliografía científica: el *Women's Health Initiative* (WHI) y el *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS). El primero afirma que los estrógenos no previenen el daño cardiovascular primario y el segundo que tampoco sirven para prevenir el daño secundario.²⁻⁴ Esta controversia desencadenó desconcierto en la práctica de la medicina y en el público en general, que aún persiste. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Principales estudios relacionados con el efecto de la terapia con estrógenos durante la posmenopausia

Acrónimo	Estudio clínico	Año
NHS	Nurses' Health Study	1986
PEPI	Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions	1996
EPAT	Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial	2001
HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study	2001
WHI	Women's Health Initiative	2002

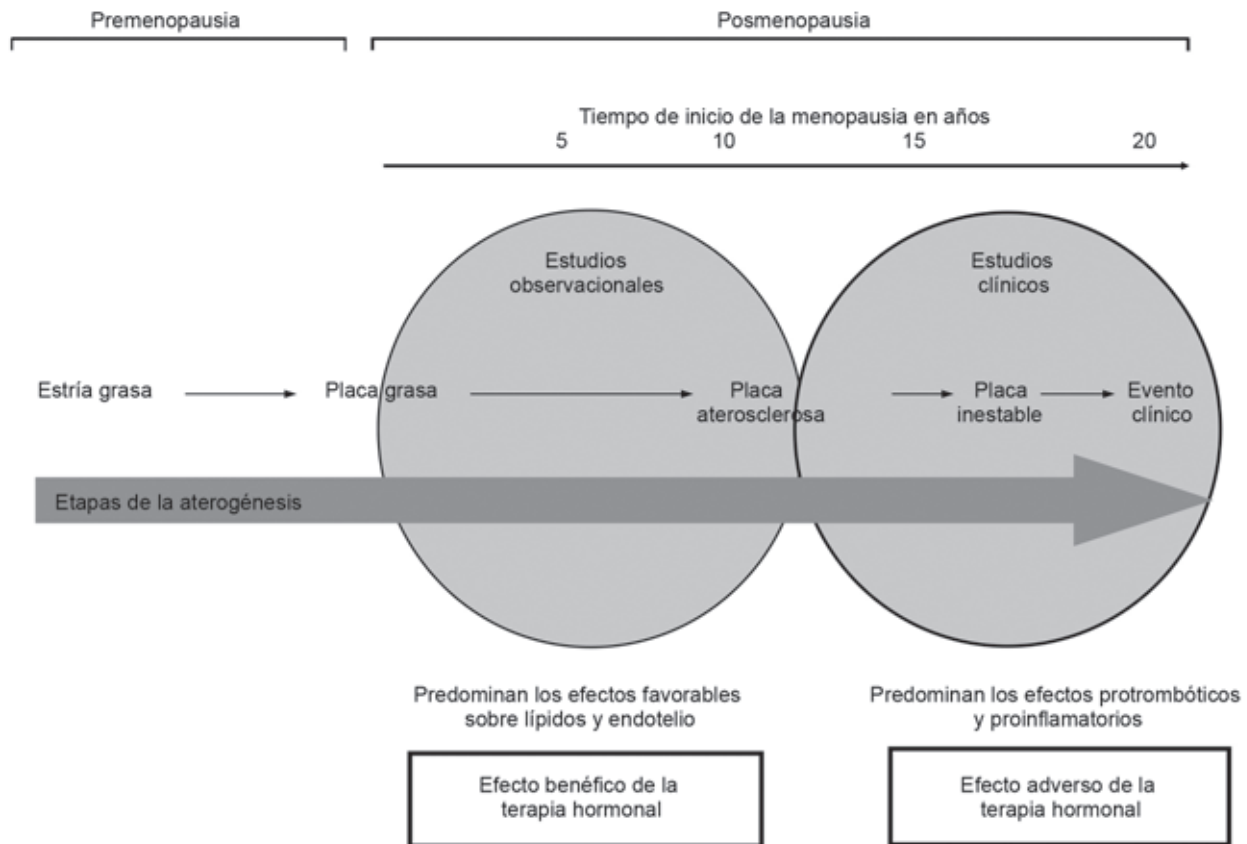
La contradicción en los resultados y conclusiones emanadas de los anteriores estudios que afirman los riesgos de la terapia estrogénica ha conducido a varias consideraciones que pudieran explicar la diferencia. En el estudio WHI: 1) se utilizaron estrógenos conjugados a dosis elevada de 0.625 mg, 2) la progestina fue medroxiprogesterona, 3) gran dispersión en la edad de las participantes, 4) intervalo amplio entre la última menstruación y el inicio de la terapia, 5) muchas participantes tenían obesidad e hipertensión, 6) no se estableció prevención primaria y secundaria del evento cardiovascular. Con esos antecedentes se consideró la hipótesis de que la terapia hormonal a dosis

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Correspondencia: zarate@att.net.mx

Recibido: agosto, 2009. Aprobado: diciembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Zárate A, Hernández-Valencia M. Terapia con estrógenos en la menopausia. Estudio clínico en evolución (KEEPS) para explicar la controversia del riesgo-beneficio de su administración. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(3):191-194. La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx



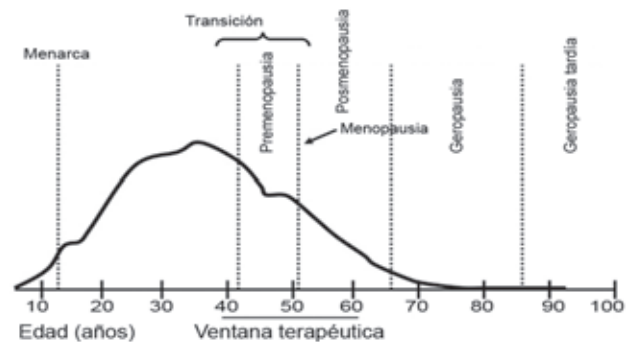
Cuando se inicia la terapia con estrógenos cerca del principio de la posmenopausia, es posible detener el proceso de ateromatosis y, de esta manera, impedir el riesgo de trombosis debido a la inestabilidad de la placa endotelial. La teoría es que existe una ventana de oportunidad para el inicio del tratamiento (tomado y modificado de Manson, et al. Menopause 2006;13:139-147).

Figura 1. Representación esquemática de los cambios vasculares que ocurren con la disminución de la concentración de estrógenos a partir de la menopausia.

bajas de estrógeno y al inicio de la menopausia pudiera proporcionar un efecto benéfico a la pared vascular,⁵⁻⁶ porque al inicio del proceso ateromatoso la pared vascular conserva su elasticidad y aún no se forma alguna placa inestable que pudiera provocar trombosis. (Figura 1) De esta manera se podría reconciliar la controversia entre los reportes del WHI y HERS con el NHS.^{7,8}

COMENTARIO Y EXPECTATIVA

Si el tratamiento con estrógenos a dosis bajas se iniciara en la etapa temprana de la posmenopausia podría disminuirse el riesgo cardiovascular; además se utilizaría progesterona micronizada. El KEEPS podría establecer la mejor vía de administración del tratamiento y su duración (Figura 2);



La producción de estradiol desciende paulatinamente a partir de los 40 años (período perimenopáusico). En la etapa final, gerontopausia, la concentración de estradiol es prácticamente nula.

Figura 2. Evolución de las concentraciones de estradiol en la vida de la mujer.

también definiría la repercusión de la terapia hormonal en otros sitios, como: glándulas mamarias, hueso, piel, lipoproteínas, metabolismo en general y el estado cognoscitivo.

REFERENCIAS

1. Manson JE, Bassuk SS, Harman SM, et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 2006;13:139-147.
2. Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, et al. Family history, age and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993;270:338-343.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
4. HERS research group. Cardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. Heart and estrogens/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
5. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:342-344.
6. Ettinger B, Barret-Connor E, Hop LA, et al. When is it appropriate to prescribe postmenopausal hormone therapy? *Menopause* 2006;13:404-410.
7. Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Martínez C. La enfermedad cardiovascular como amenaza actual para la mujer adulta mayor. La relación con los estrógenos. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:286-292.
8. Zárate A, Hernández VA, Basurto L. Estado actual del tratamiento hormonal en la menopausia. *Rev Fac Med UNAM* 2005;48:14-19.

El metaanálisis es un estudio que no se clasifica específicamente en alguna de las categorías de estudios de observación o experimentales. El metaanálisis utiliza la información publicada de otros estudios y combina los resultados de tal modo que permite obtener conclusiones definitivas. Es similar a los artículos de revisión, pero añade evaluaciones cuantitativas y resúmenes de los hallazgos.

Reproducido de: Dawson B, Trapp R. Bioestadística médica. 4ª ed. México: Manual Moderno, 2005;p:17