

Policlínico Universitario "26 de Julio"

La terapia hormonal de reemplazo y la prevención cardiovascular en la menopausia. Principales estudios realizados y sus resultados

Dr. Miguel Lugones Botell¹

RESUMEN

Siempre ha sido señalada la influencia del hipoestronismo como factor de riesgo en el aparato cardiovascular en la mujer en la etapa del climaterio y la menopausia; sin embargo, existen diferencias importantes en las investigaciones observacionales realizados en la década de los años 80 y primera mitad de los 90 del pasado siglo, que resaltaban la protección de la terapia hormonal sobre el sistema cardiovascular y las investigaciones que se han hecho a partir de 1998 hasta la fecha, cuyos resultados han señalado que la terapia hormonal no solamente no protege el aparato cardiovascular, sino que puede tener un efecto negativo sobre el mismo, lo que ha sembrado muchas dudas ante esas diferencias.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, terapia hormonal, prevención.

Durante mucho tiempo, se ha insistido en el efecto protector que tienen las hormonas, y dentro de estas, los estrógenos sobre el aparato cardiovascular,^{1,2} por lo que la terapia hormonal de reemplazo con estrógenos en esta etapa de la vida, ha sido muy preconizada durante mucho tiempo como una forma de prevenir las complicaciones en este sistema.^{1,2} En muchas publicaciones durante un buen número de años se destacaba que el mito médico de que los estrógenos tenían un efecto deletéreo en el aparato cardiovascular de las mujeres, había llegado a su fin.¹ La influencia del hipoestronismo en la génesis cardiovascular quedó claramente reflejado en el clásico estudio *Framingham*³ donde se encontró una incidencia de enfermedad cardiovascular de 2 a 6 veces superior en las mujeres menopáusicas que en las premenopáusicas de la misma edad.

Sin embargo, en la actualidad, el posible efecto beneficioso de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en la prevención tanto primaria como secundaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres en la etapa del climaterio y la menopausia resulta controvertido, según estudios que se han realizado. A partir de la década de los años 90 del pasado siglo y principios de este, se han realizado diferentes estudios, que han puesto en evidencia que la terapia hormonal de reemplazo no resulta ser tan inocua, los que señalaremos a continuación.

Principales estudios realizados

Hubo una serie de estudios observacionales publicados desde mediados de la década de los años 80 hasta 1997 en los que se comparan las mujeres posmenopáusicas con y sin terapia hormonal, que muestran una reducción del riesgo sobre el aparato cardiovascular, en el grupo que usaban la terapia hormonal cerca de la mitad.

El Nurse Health Study (NHS) de 1991 es el mayor estudio observacional que ha sido realizado para conocer los efectos de la terapia hormonal (TH) en lo que es prevención primaria cardiovascular, y fue un estudio observacional que siguió a 48 470 enfermeras de 30 a 63 años; en prevención primaria cardiovascular, y concluyó que las que recibían terapia hormonal tenían una disminución del riesgo de más de un 40 % para los eventos coronarios mayores y una disminución de un 30 % para la mortalidad de causa cardiovascular, aunque no observaron cambios en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV).⁴

El estudio PEPI de 1995 (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions), fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que siguió durante 3 años a 875 mujeres de 45 a 64 años, midiendo los cambios que las distintas terapias hormonales provocaban en las HDL, la presión arterial sistólica, la insulina sérica y el fibrinógeno. Concluyó que los cambios eran positivos para estos factores de riesgo cardiovasculares, siendo la combinación de estrógenos conjugados equinos con progesterona natural micronizada la que producía efectos más favorables; sin embargo, mostró que la proteína C reactiva aumentaba en todos los grupos de posmenopáusicas sanas que tomaban estrógenos por vía oral solos o con gestágenos. Por otra parte, la terapia hormonal por vía transdérmica en las mujeres postmenopáusicas diabéticas produjo una disminución de la proteína C reactiva, lo que demuestra la importancia que tiene la vía de administración utilizada desde el punto de vista metabólico.^{4,5}

Entre los años 1998 y 2004 se dieron a conocer los resultados de los 3 estudios más importantes que se han realizado desde que la terapia hormonal está en uso y los cuales fueron dados a conocer en JAMA. Estos estudios sorprendieron a todo el mundo ya que mostraron resultados contrarios a lo esperado y fueron los estudios HERS I en 1998, HERS II en julio de 2002 y el estudio WHI, cuya primera parte se publicó en el año 2002 y la segunda parte en el 2004.

El estudio HERS I incluyó a 2 763 mujeres posmenopáusicas con un promedio de edad de 67 años y con enfermedad coronaria establecida. Estas pacientes fueron tratadas con estrógenos conjugados equinos a una dosis de 0,625 mg y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona en una pauta combinada continua o con placebo. El principal objetivo de la investigación fue mostrar la posible capacidad de prevención cardiovascular secundaria de esta terapia. Las conclusiones del estudio no pudieron demostrar esta capacidad y el estudio HERS II no fue capaz de cambiar estos resultados. La principal conclusión fue que esta terapia hormonal no es capaz de prevenir el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria, por lo que no es posible utilizarla con este propósito. Como conclusión importante de estas 2 investigaciones se señaló que la terapia hormonal no previene el riesgo cardiovascular en las mujeres con enfermedad coronaria, por lo que no se puede utilizar con este propósito. Así quedó demostrado que la terapia de remplazo con estrógenos orales y progestágenos no reduce el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres con enfermedad ya establecida. Sin embargo, el estudio HERS indicó que la terapia hormonal de remplazo ejerce un papel beneficioso cuando se prolonga su utilización. Por otra parte, también se apuntan una serie de limitaciones de dicho estudio, entre ellas el no haber valorado la terapia con estrógenos transdérmicos ni con estrógenos sin progestágenos, y también, que la edad de las pacientes estudiadas era bastante avanzada. Adicionalmente, no se distingue si aquellas mujeres que presentaron un tromboembolismo venoso tenían con anterioridad

un cuadro de trombofilia. Tampoco se analizó la influencia de la medicación hipolipemiente previa al empleo de la terapia hormonal de reemplazo.^{6,7}

Más adelante, a partir del año 2002 ocurrió un cambio importante en las deducciones de las investigaciones que se venían realizando, al publicarse los resultados del llamado estudio WHI (Women's Health Initiative Study), que fue un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego, donde fueron estudiadas 16,608 mujeres entre las edades de 50 y 79 años (66,7 años como promedio), divididas entre 8 506 en el grupo estudio y 8102 en el grupo control, durante 5,2 años, cuyo objetivo fue investigar el efecto de la terapia hormonal en la prevención primaria cardiovascular, y en sus resultados se señalan los efectos desfavorables obtenidos en esa investigación sobre la terapia hormonal combinada de estrógenos conjugados equinos (0,625 mg) y medroxiprogesterona (2,5 mg) en la prevención primaria cardiovascular, en la que se obtuvo un incremento en la proporción de mujeres con eventos cardiovasculares a un 29 % en relación con las que no utilizaron este tratamiento (placebo), así como también un incremento en la proporción de fenómenos embólicos (22 %) y los accidentes vasculares encefálicos aumentaron a un 41 %. También hubo un incremento en el carcinoma invasivo de mama al 26 %.⁸⁻¹⁰ Es decir, que no se pudo demostrar que la terapia administrada sirviera como prevención primaria en la prevención cardiovascular, lo cual era el objetivo principal del estudio, como ya se señaló. Con respecto al riesgo cardiovascular se observó un RR de 1,29 (1,02-1,63); es decir, 0,7 casos más por 1 000 mujeres al año en el grupo de tratamiento hormonal. La mayoría de los casos no fueron mortales, de tal manera que no se observaron diferencias en la mortalidad cardiovascular entre ambos grupos.

Por otra parte este estudio demostró un efecto protector de esta combinación terapéutica hormonal sobre las fracturas osteoporóticas, así como que las usuarias de este tratamiento tenían menos cáncer colorrectal.

La segunda parte del estudio WHI (Women's Health Initiative Study), donde solamente se estudiaron a un grupo de mujeres a las que se les administró exclusivamente estrógenos conjugados equinos 0,625 mg sin la contrapartida del uso de medroxiprogesterona, en este caso, la investigación se detuvo en el mes de marzo de 2004, específicamente el día 2 de ese mes. En una comunicación ofrecida por el Instituto Nacional de Salud (National Institute of Health: NIH) se conoció que aunque no se encontró aumento de infartos ni de cáncer de mama, sí hubo un incremento de *stroke* en estas pacientes.¹¹

Al obtener los resultados de estas investigaciones, se han comparado y por ejemplo los riesgos relativos de la terapia hormonal del estudio NHS y WHI podemos verlos en la siguiente tabla, en la que puede verse que los riesgos relativos de todos los factores de riesgo coinciden, aproximadamente, excepto la mortalidad, que fue de 0,49 para el estudio NHS y de 0,98 para el estudio WHI, a causa, probablemente de las diferencias observadas en la enfermedad coronaria que fue de 0,50 para el NHS y de 1,29 para el estudio WHI (tabla)

Tabla. Riesgos relativos de la terapia hormonal en el NHS y el WHI

	NHS	WHI
--	-----	-----

Cáncer colorectal	0,65	0,63
Fractura de cadera	0,34-0,65	0,66
Ictus	1,35	1,41
Embolia pulmonar	2,10	2,13
Cáncer de mama	1,41	1,46
Mortalidad	0,46	0,98
Enfermedad coronaria	0,50	1,29

Con los resultados obtenidos en las citadas investigaciones, en la actualidad puede decirse que este tipo de terapia hormonal no es totalmente inocua.¹² Ya se habla del uso de la terapia hormonal de reemplazo antes del 2002 y después de esta fecha. También se ha escrito y discutido mucho el momento de inicio de la terapia hormonal de reemplazo, ya que como pudo verse, hay diferencias en las investigaciones relacionadas con en el momento de comienzo de la misma.

Luego de ser publicados estos resultados, fundamentalmente los del estudio WHI, el Grupo Cubano de Climaterio y Menopausia se pronunció con respecto al resultado de estas investigaciones donde se destacó lo siguiente: (Grupo Cubano de Climaterio y Menopausia. Terapia hormonal de reemplazo. Criterios sobre su uso. Comunicado. Ciudad de La Habana. Agosto 2, 2003).

- Concuerda con la decisión de suspender la investigación.
- No utilizar la combinación hormonal de estrógenos y progestágenos en presentación combinada continua por tiempo prolongado y mucho menos en mujeres de la tercera edad.
- No generalizar estos efectos negativos a otros tipos de terapia hormonal.
- El diagnóstico médico social debe constituir la base de la decisión terapéutica donde los procesos biológicos sean predominantes.
- La decisión de esta terapia debe ser individualizada.

Por tanto, existe un consenso en nuestro país acerca de la importancia que tuvieron estos resultados, así como también de haber suspendido la investigación y hacer una selección muy específica de los casos a tratar con esta terapia hormonal.

Consideraciones finales

En la reunión de la International Menopause Society celebrada en diciembre de 2003, su Comité Ejecutivo revisó el impacto que desde el punto de vista práctico podían tener los resultados de los últimos estudios realizados (WHI y HERS) y se concluyó lo siguiente: que el estudio WHI sólo había reclutado alrededor del 10 % de la población postmenopáusica sintomática⁸ y que el estudio HERS^{6,13} fue diseñado excluyendo a las mujeres posmenopáusicas jóvenes. La edad media en los estudios WHI y HERS fue de 63,3 y 67 años respectivamente. El comité ejecutivo concluyó que no se pueden extrapolar las conclusiones de estos 2 estudios a poblaciones que tengan menopausia precoz o que estén en la transición menopáusica.

Es decir, que se puede señalar que en la etapa de la peri y posmenopausia existe un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular debido a múltiples factores, entre los que se encuentran el aumento del índice de masa corporal¹⁴⁻¹⁶ y de la glucosa,

modificaciones del metabolismo lipídico y es el incremento en los niveles de Lp (a) uno de los más importantes, lo que unido a las alteraciones de la hemostasia, favorece el desarrollo de fenómenos trombóticos.¹⁷⁻¹⁹

Los resultados de investigaciones relativas al empleo de la terapia hormonal de remplazo, fundamentalmente los expuestos en el estudio WHI, donde se encontró mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con esquemas de tratamiento a base de estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona, y más recientemente, en marzo de 2004, con mayor frecuencia de *stroke* con el uso de estrógenos conjugados solos, pusieron de manifiesto la ineficacia en la prevención cardiovascular de esta terapéutica así como sus efectos secundarios, o sea, que esta terapia no es totalmente inocua.

Se precisan estudios que permitan definir la utilidad de la terapia hormonal de remplazo aislada o en combinación con otras medidas terapéuticas sobre el sistema hemostático, el metabolismo lipídico y la enfermedad cardiovascular.

Uno de los aspectos más importantes que debemos considerar en el futuro es poder determinar si la terapia hormonal al comenzarla en la etapa de transición hacia la menopausia es capaz o no de proteger el aparato cardiovascular, así como el papel de los diferentes regímenes terapéuticos, considerando también a los gestágenos, en este sentido.

SUMMARY

Replacement hormone therapy and cardiovascular prevention in the menopause. Main studies conducted and their results

The influence of hypoestrogenism has always been considered as a risk factor in the cardiovascular system of women during the climacteric and menopause; however, there exist important differences between the observational researches made during the 80's and the first half of the 90's of the last century that stressed the protection of replacement hormone therapy on the cardiovascular system, and the researches carried out from 1998 on up to now that show that hormone therapy does not protect the cardiovascular system and may have a negative effect on it. These differences have sown many doubts so far.

Key words: Cardiovascular disease, hormone therapy, prevention.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández Ayup S; Santos Martínez A. Alteraciones vasculares y cerebrales y efecto de los estrógenos. En: Zárate A: Menopausia y cerebro. Aspectos psicosociales y neurohormonales de la mujer climatérica. México. Trillas. 1997: 170-81.
2. Mendelsonhn ME, Karas R: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 2000;340:1801-11.
3. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T: Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. Ann Intern Med 1976;85(4):447-52.

4. Fortesa Matheu A. Papel de la terapia hormonal en prevención cardiovascular en la postmenopausia . Rev Iberoam Menop 2004;6(3):9-12.
5. Cushman M. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. Circulation 1999;100:717-22.
6. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B: (for the HERS Research Group). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart Estrogen/Progestin Replacement Study. (HERS) Res Group. JAMA 1998;280:605-13.
7. Haskell WD. Noncardiovascular Disease Outcomes during 6,8 years of hormone therapy heart estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:321-33.
8. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002;288:321-33.
9. Fletcher SW, Colditz GA. Failure estrogen plus progestin therapy for prevention. (Editorial) JAMA 2002;288:366-8.
10. Yllkorkala O. Balancing between observational studies and randomized trials in prevention of coronary heart disease by estrogen replacement: HERS study was no revolution. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:1029-36.
11. Alving B. NIH asks participans Womens Health Initiative estrogen-alone study to stop study pill, begin follow-up phase. Disponible en: <http://www.nationalinstitutehealth> . Marzo 2,2004.
12. Skouby SO. Consequenses for HRT following the HERS and WHI reports: The primun non nocere is important, but translation into quo vadis is even more essential. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;8:1793-798.
13. Grady D, Herrington D, Bittner V. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy : Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288(1):49-57.
14. Palacios Gil- Antuñano N, L. Serratos Fernández, R. Fernández Silva: Peso y distribución de la grasa. Su relación con la morbilidad en la mujer. Rev Iberoam Menop 2001;3(1):3-12.
15. Gregg EW, Cheng Y, Cadwell BL. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. JAMA 2005;293(15):1868-874
16. Krauss RM, Winston M, Fletcher RN, Grundy SM. Obesity: impact of cardiovascular disease. Circulation 1998;98:1472-6.
17. Garnotel R, Monier F, Lefèvre F, Gillery P. Long-term variability of serum lipoprotein(a) concentrations in healthy fertile women. Clin Chem Lab Med 1998;36:317-21.
18. Enríquez L, Ollero R, Iglesias M, González-Quijano A, Rodríguez MA. Prevalencia de Lp (a) elevada en hipercolesterolemia familiar heterocigótica [resumen]. Endocrinología 2000;47(Supl 1):55.
19. Djurovic S, Berg K. Epidemiology of Lp (a); its role in atherosclerotic thrombotic disease. Clin Genet 1997;52:281-92.

Recibido: 15 de diciembre de 2005. Aprobado: 30 de enero de 2006.

Dr. *Miguel Lugones Botell*. Policlínico Universitario "26 de julio" calle 13 esq 72, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹Especialista de I y II Grados en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar. Miembro de la Sección de Climaterio y Menopausia de la Sociedad Cubana de Ginecología y Obstetricia. Policlínico Universitario "26 de Julio", Playa.