

# COMPLICACIONES DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN POSMENOPÁUSICAS SANAS

Eliás Valladares, Juan Ugarelli, Rocío Cáceres, Constantino Bartolo

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Identificar las principales complicaciones asociadas al uso de la terapia hormonal de reemplazo. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, transversal y retrospectivo de 514 mujeres posmenopáusicas sanas que recibían terapia hormonal de reemplazo con 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona por día, durante el período comprendido entre enero 1998 y diciembre 2002. **RESULTADOS:** La edad media fue  $57,5 \pm 5,75$  años (rango, 50-76). El índice de masa corporal fue normal en 87,0% ( $n = 447$ ) de pacientes, y se encontró sobrepeso y desnutrición en 12,5% ( $n = 64$ ) y 0,6% ( $n = 3$ ), respectivamente. La incidencia de complicaciones asociadas a la terapia hormonal fue 40,1%. Las más frecuentes fueron hipertrigliceridemia (31,7%), hipercolesterolemia (25,9%), enfermedad coronaria (6,2%), hiperplasia endometrial (2,4%) y cáncer de mama (2,4%), presentándose más frecuentemente (63,2%) en pacientes mayores de 70 años. No se registró caso de embolia pulmonar. **CONCLUSIONES:** Las principales complicaciones de la terapia de reemplazo hormonal en este grupo de mujeres fueron hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, enfermedad coronaria, hiperplasia endometrial y cáncer de mama, las que se presentaron con mayor frecuencia después de los 70 años.

**Palabras clave:** Terapia hormonal de reemplazo; Complicaciones; Posmenopausia

Rev Per Ginecol Obstet 2005;51: 132-135

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** To identify the main complications associated to the use of hormonal replacement therapy. **MATERIAL AND METHODS:** Observational, transversal, and retrospective study of 514 healthy postmenopausal women that received hormonal replacement therapy with equine estrogens 0,625 mg plus medroxyprogesterone acetate 2,5 mg per day, between January 1998 and December 2002. **RESULTS:** Mean age was  $57,5 \pm 5,75$  years (range 50 to 76). Body mass index was normal in 87,0% ( $n = 447$ ) of patients,

and overweight and malnutrition were found respectively in 12,5% ( $n = 64$ ) and 0,6% ( $n = 3$ ). Hormonal therapy associated complications incidence was 40,1%. The most frequent were hypertriglyceridemia (31,7%), hypercholesterolemia (25,9%), coronary heart disease (6,2%), endometrial hyperplasia (2,4%) and breast cancer (2,4%), with most frequent presentation in women above 70 year-old (63,2%). No case of pulmonary embolism was registered. **CONCLUSIONS:** The main hormonal replacement therapy complications in this group of women were hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, coronary heart disease, endometrial hyperplasia and breast cancer, mainly after age 70.

**Keywords:** Hormonal replacement therapy; Complications; Postmenopause

Rev Per Ginecol Obstet 2005;51: 132-135

Hospital II Angamos, EsSalud

Correspondencia: Dr. Eliás Alexis Valladares-Gutiérrez

Av. Las Gaviotas 420 La Campiña, Chorrillos

Teléfonos: 467-3284 - 9996-2787 Correo-e: eliasalexis@hotmail.com



## INTRODUCCIÓN

La menopausia ha adquirido una importancia sin precedentes en los últimos años, gracias a la mayor expectativa de vida, a las repercusiones de la vejez y de la deprivación hormonal sobre la mujer<sup>(1)</sup>, con consecuencias múltiples sobre la calidad de vida<sup>(2)</sup>. Por tanto, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha sido usada para aliviar los síntomas por deficiencia de estrógenos<sup>(3-5)</sup>; discutiéndose sus efectos sobre cáncer y enfermedad cardiovascular desde que fue prescrita por primera vez<sup>(6-22)</sup>.

Una posible relación entre la TRH y complicaciones asociadas a su uso ha sido descrita en numerosos estudios epidemiológicos<sup>(23-32)</sup>. El estudio HERS (*Heart and estrogen/progestin replacement study*) sugirió que la TRH no es eficaz en la prevención secundaria de enfermedad coronaria<sup>(9,10)</sup>.

El estudio *Women's Health Initiative (WHI)*, el primer ensayo aleatorizado, controlado, con placebo que evaluó riesgos y beneficios asociados al uso continuo de TRH, encontró un incremento de los riesgos de enfermedad coronaria, cáncer de mama, apoplejía y tromboembolismo venoso después de 5 años de seguimiento en mujeres que recibían TRH continua combinada<sup>(6)</sup>, concluyendo que los riesgos para la salud superaban a los beneficios. Sobre la base de estos resultados, se recomienda administrar TRH a corto plazo en pacientes sintomáticas y luego discontinuar el tratamiento, al menos que existiera alguna razón para continuarla a largo plazo<sup>(16-22)</sup>.

En la práctica, se hace indispensable conocer los problemas inherentes a la menopausia en la población peruana para prepararnos a afrontar este problema de salud pública nacional. Por ello, se realizó el presente estudio, que tiene el objetivo de identificar las principales complicaciones asociadas al uso de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas sanas.

En el Hospital II Angamos, EsSalud, se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal y retrospectivo; con pacientes posmenopáusicas sanas, entre 50 y 79 años, que no habían menstruado por 12 meses y sin condiciones médicas asociadas, que iniciaron terapia de reemplazo hormonal (0,625 mg de estrógenos equinos conjugados más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona/día) entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2002. Se requirió que las pacientes tuvieran una ecografía transvaginal y dosaje de lípidos séricos antes del inicio de la terapia, a fin de descartar patología previa. Se excluyó las pacientes con antecedente de enfermedad cardíaca coronaria, hiperplasia endometrial, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, cáncer de mama, cáncer de endometrio, trombosis venosa profunda, antecedente de enfermedad cerebrovascular y/o cáncer colorrectal y aquellas con historia clínica no disponible o con información requerida incompleta.

El resultado primario fue la presencia de complicaciones por uso de TRH, definida como la ocurrencia de enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y/o hiperplasia endometrial, diagnosticadas después de haber iniciado terapia de reemplazo hormonal. La enfermedad coronaria fue definida como infarto agudo de miocardio que requirió hospitalización, infarto de miocardio silente determinado por electrocardiogramas seriados, o muerte por enfermedad coronaria, estableciéndose el diagnóstico de infarto agudo de miocardio de acuerdo a criterios estandarizados que incluyeron dolor torácico, niveles elevados de enzimas cardíacas y lectura de electrocardiograma.

Se consideró como accidente cerebrovascular al inicio rápido de un déficit neurológico de más de 24 horas de duración; fundamentado con estudio de imágenes, cuando estuvieran disponibles.

El diagnóstico de embolia pulmonar y/o trombosis venosa profunda requirió síntomas clínicos fundamentados con exámenes auxiliares. La hiperplasia endometrial se definió como la presencia de una línea endometrial  $\geq 4$  mm por ecografía transvaginal; la hipercolesterolemia, como el dosaje de colesterol sérico  $\geq 200$  mg/dL; la hipertrigliceridemia, como el dosaje de triglicéridos séricos  $\geq 150$  mg/dL.

Para cada mujer, se recolectó datos concernientes a edad e índice de masa corporal (IMC). Los datos fueron registrados y analizados con el programa estadístico SPSS 12,0.

Para cada mujer, se recolectó datos concernientes a edad e índice de masa corporal (IMC). Los datos fueron registrados y analizados con el programa estadístico SPSS 12,0.



## RESULTADOS

Durante el período de estudio, de 3 920 mujeres posmenopáusicas usuarias de terapia de reemplazo hormonal (THR), con 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona/día, en el Hospital II Angamos, 514 (13,1%) cumplieron los criterios de inclusión. Todas tuvieron una indicación inicial de THR por síntomas, en especial vasomotores, asociados al climaterio.

La edad de las pacientes estuvo comprendida entre los 50 y 76 años y la edad media fue 57,5 años (DE  $\pm$  5,7). El índice de masa corporal fue normal en 87,0% (n = 447) de pacientes y 12,5% (n = 64) y 0,6% (n = 3) mostró sobrepeso y desnutrición, respectivamente.

Se observó complicaciones asociadas al uso de la THR en 206 (41,1%) usuarias. Las más frecuentes fueron: hipertrigliceridemia (31,7%), hipercolesterolemia (25,9%), enfermedad coronaria (6,2%), hiperplasia endometrial (2,4%) y cáncer de mama (2,4%). La trombosis venosa profunda representó 0,4% de los casos y los accidentes cerebrovasculares, cáncer de endometrio y cáncer de colon, 0,2%, cada uno.

Al analizar las complicaciones por grupos etáreos, se encontró que el 63,2% se presentó en pacientes del grupo etáreo mayor de 70 años; 42,6%, en el grupo entre 61 y 70 años; y 38,2%, en pacientes entre los 50 y 60 años. No se registró algún caso de embolia pulmonar en pacientes usuarias de THR.

## DISCUSIÓN

La menopausia es un evento fisiológico en la vida de la mujer, que se acompaña de diversas modificaciones orgánicas y psicológicas, algunas de inicio inmediato y otras de instauración tardía, que en su conjunto constituyen el climaterio; condición que deteriora la calidad de vida, favoreciendo estados de morbilidad e incluso de muerte<sup>(34)</sup>.

En las últimas dos décadas, innumerables estudios clínico epidemiológicos observacionales, informaron prevención de la pérdida ósea posmenopáusica, cambios favorables en el perfil de algunos marcadores de riesgo cardiovascular y mejoría en las funciones cognitivas y afectivas, en mujeres sometidas a tratamiento hormonal sustitutivo<sup>(35-37)</sup>, brindando esperanzas que dicho tratamiento constituyera un recurso para la prevención primaria, incluso secundaria, de algunas complicaciones posmenopáusi-

cas<sup>(38)</sup>. Sin embargo; en los últimos años, estas expectativas se han visto cuestionadas por la publicación de estudios prospectivos acerca de la terapia hormonal de reemplazo y los riesgos asociados a su uso<sup>(6-11)</sup>, en los que los daños totales pesaron más que los beneficios<sup>(6)</sup>. Desdichadamente, estos resultados han sido comunicados en forma inadecuada, conduciendo a confusión y generando temores sobre los riesgos del uso de la terapia de reemplazo hormonal en el climaterio y la menopausia.

En el presente estudio, se evaluó las principales complicaciones asociadas al uso de terapia hormonal de reemplazo durante los primeros 5 años en mujeres posmenopáusicas que tomaron 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona/día, combinación evaluada en el estudio *WHI*; por lo que, estos resultados no pueden ser extrapolados a los demás estrógenos empleados para la terapia hormonal sustitutiva durante el climaterio y la menopausia y, menos aún, a cualquiera de los fármacos hormonales empleados con estos fines. Esto debido a que, los estrógenos equinos conjugados son el producto de una mezcla de al menos 10 sustancias con actividad estrogénica, algunas no producidas por el ovario femenino, y un número aún no precisado de sustancias con actividad biológica desconocida y calificadas como impurezas, de acuerdo con las especificaciones de la farmacopea<sup>(39)</sup>. Por lo tanto, se trata de un tipo particular de estrógenos químicamente diferentes a otros productos estrogénicos, como los esterificados de origen vegetal o los sintéticos<sup>(13,39)</sup>.

El rango de edad en las pacientes estudiadas (50 a 76 años) es similar al de otras investigaciones<sup>(7-11,14,15)</sup>; sin embargo, es menor al del estudio *WHI* (50 a 79 años). La edad media (57,5 años  $\pm$  5,7) encontrada también es menor a la de otras series, incluyendo el estudio *WHI* (63,2 años  $\pm$  7,1). La presencia de complicaciones asociadas al uso de THR en 40,1% de la población hace pensar que estarían asociadas al uso de la terapia en sí, debido a que el tiempo de tratamiento en ningún caso fue mayor a 5 años. La edad promedio de inicio de la terapia fue 57,5 años en pacientes sanas, a diferencia del estudio *WHI*, en el que la edad al reclutamiento era avanzada (un tercio de las pacientes tenía entre 60 y 79 años). Permite inferir la escasez o ausencia de patología subclínica no determinada en el grupo al momento de su inclusión al estudio, y el hecho que la presencia de complica-



ciones por grupos etáreos no muestre diferencias significativas (38,4% entre los 50 y 60 años, 42,6% entre los 61 y 70 años y 63,2% después de los 70 años), a pesar del mayor porcentaje de complicaciones observado después de los 70 años.

A diferencia de otros investigadores<sup>(6-11,17,22-31)</sup> las dislipidemias fueron las complicaciones más frecuentes; en primer lugar, la hipertrigliceridemia, seguida por la hipercolesterolemia. La hipertrigliceridemia se suele encontrar en mujeres mayores a causa tanto de la edad como de la alteración de la función ovárica y la hipercolesterolemia suele ser de origen genético o secundaria a otras enfermedades, como la diabetes, o a factores de estilo de vida. Prácticamente todos los estrógenos aminoran las concentraciones séricas de colesterol total, pero aumentan, de forma dosis dependiente, las concentraciones séricas de triglicéridos, como parte de la respuesta hepática de primer paso. Mientras tanto, los regímenes de TRH con gestágenos, los últimos se pueden oponer al aumento de triglicéridos observado con los estrógenos orales<sup>(13,20,24,35,39)</sup>. Por lo anteriormente, y considerando que se trabajó con una población sana al inicio de la terapia, es de suponer que los responsables de la elevada frecuencia de dislipidemias serían los factores asociados al estilo de vida, como la dieta rica en grasas. De lo contrario, estaríamos frente a un comportamiento *sui generis* del perfil lipídico en la mujer posmenopáusica peruana, que exige investigaciones futuras al respecto. Las demás complicaciones observadas concuerdan con lo descrito en otras series<sup>(6-11,17,22-31,40,41)</sup>.

Por tanto, se describe las complicaciones asociadas al uso de la THR en nuestra población, a fin de evitar extrapolar resultados epidemiológicos de realidades distintas y sienta base para investigaciones futuras.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Olsen Ch, Steffensen F, Sorensen H, et al. Low use of long-term hormone replacement therapy in Denmark. *J Clin Pharmacol*. 1999;47:323-8.
- Henderson B, Paganini Hill A, Ross R. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med*. 1991;151:75-8.
- Grodstein F, Stampfer M, Colditz G, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*. 1997;336:1769-75.
- Hemminki E, Mc Pherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *Br Med J*. 1997;315:149-53.
- Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby A. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat*. 1999;4:191-215.
- Writing Group Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: results from the WHI randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321-33.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280:605-13.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Heart and estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II): Cardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. *JAMA*. 2002;288:49-57.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Heart and estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II): Noncardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. *JAMA*. 2002;288:58-66.
- Simon J, Hsia J, Cauley J, para el HERS Research Group. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: HERS. *Circulation*. 2001;103:638-42.
- Hoibraaten E, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during HRT: results of the double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost*. 2000;84:961-67.
- Viscoli C, Brass L, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1243-49.
- Kahn M, Heagerty A, Kitchener H, McNamee R, Cherry N, Hannaford P. Oestrogen and women's heart disease. *Q J Med*. 2000;93:699-702.
- Vickers M, Collins N. Progress on the WISDOM trial-Women's International Study of long duration oestrogen after the menopause. *Climateric*. 2002;5(suppl 1):133-4.
- The Women's Health Initiative (WHI) Study Group. Design of the WHI Clinical Trial and Observational Study. *Control Clin Trials*. 1998;19:61-109.
- Dodson L, Steiner E. The perimenopausal transition. *Clin in Fam Pract*. 2002; 4(1).
- Haya J, Pérez-Medina T, Bajo J. Riesgos y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva de la menopausia. *Toko-Gin Pract*. 2000;59(6):313-20.
- Lindsey R, Bush T, Grady D, et al. Therapeutic controversy: Estrogen replacement in menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3829.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and HRT: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350:1047-59.
- Meade T, Vickers M. HRT and cardiovascular disease. *J Epidemiol Biostat*. 1999;4:165-90.
- Ettinger B, Pressman A, Sklarin P. Association between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2239-43.
- Newton K, LaCroix A, et al. Estrogen replacement therapy and prognosis after first myocardial infarction. *Am J Epidemiol*. 1997;145:269.
- Marsden J. HRT and breast cancer. *Lancet Oncol*. 2002;3(5):52-62.
- Colditz G, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995;332: 1589-94.
- Petitti D. HRT and heart disease. *JAMA*. 1998;280:650.
- Adams M, Register T, Golden D, et al. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17:217.
- Hargrove J, Maxon W, Wentz A, et al. Menopausal HRT with continuous daily micronized estradiol and progesterone. *Obstet Gynecol*. 1989;73:606.
- Gapstur S, et al. HRT and risk of breast cancer with a favorable histology: Results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA*. 1999;281:2091.
- Harding C, Knox W, et al. HRT and tumour grade in breast cancer. Prospective study in screening unit. *BMJ*. 1996;312:1646.
- Shairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and cancer risk. *JAMA*. 2000;283:485-91.
- O'Meara E, et al. HRT after diagnosis of breast cancer did not increase breast cancer recurrence. *Evidence-based Obstet Gynecol*. 2002;4(2):754-62.
- Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA*. 1996; 275:370.
- Rojas J, Paredes N, Huamán H, Correa A, Ramírez T. Conocimiento sobre la menopausia y su consecuencia en pacientes que acuden a una campaña de despistaje de osteoporosis. *Rev Soc Per Climaterio*. 2001;3(3):17-24.
- Dallongeville J, et al. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis*. 1995;118: 123-133.
- Griewing B, et al. HRT in postmenopausal women: carotid intima media thickness and 3-D volumetric plaque quantification. *Maturitas*. 1999;32:33-40.
- Ottowitz W, Halbreich U. Mood and cognitive changes following estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *CNS Drugs*. 1995;4:161-7.
- Velasco-Murillo V. Terapia hormonal de reemplazo. Consideraciones sobre los hallazgos de 2002. *Rev Med IMSS*. 2003;41(4):321-7.
- Velasco-Murillo V. Estrógenos equinos vs estrógenos esterificados en el climaterio. Controversia en México. *Gac Med Mex*. 2001;137:237-43.
- Brownley K. Cardiovascular effects of 6 months of HRT vs placebo: Differences associated with years since menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:1052-8.
- Grady D. Postmenopausal hormones. Therapy for symptoms only. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1835-7.