

TERAPIA HORMONAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Arlette Ruiz de Sáez
Banco Metropolitano de Sangre, DC
Caracas, Venezuela

En la mujer, se suceden variaciones en su estatus hormonal y cambios en el sistema hemostático, relacionados con procesos fisiológicos asociados con el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia, o que pueden ser secundarios a la manipulación externa en forma de anticonceptivos orales o de terapia de reemplazo hormonal.

La presentación de la enfermedad cardiovascular (ECV) es diferente en hombres y mujeres, aunque los factores de riesgo sean similares. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en el mundo y esta realidad no es diferente para la mujer, aun cuando se manifiesta alrededor de 10 años más tarde en relación al hombre.

Estudios observacionales han demostrado, que la incidencia de ECV así como la morbilidad y mortalidad resultantes, es más baja en mujeres menores de 65 años pero no así en mayores de 65 años cuando este dimorfismo desaparece y la mortalidad por ECV es mayor en mujeres postmenopáusicas comparadas con el hombre. Se considera que los niveles reducidos de hormonas femeninas constituyen el factor de riesgo más importante para el desarrollo de ECV en la mujer. Es un hecho conocido que mujeres con menopausia temprana antes de los 50 años, secundaria a disfunción ovárica o a ooforectomía bilateral, tienen un riesgo 1,5 veces mayor de ECV comparada con las mujeres con menopausia después de esa edad. Se ha sugerido un efecto protector de las hormonas femeninas sobre el sistema cardiovascular y si bien su deficiencia condiciona la aparición de factores de riesgo CV adicionales, los mecanismos biológicos que explican estas diferencias están por definirse.

Otra enfermedad común es la enfermedad tromboembólica venosa, con una incidencia de 1 a 3 por 1000 individuos por año, que incrementa con la edad en particular después de los 45 años. En la mujer la tasa cambia de 0,36 por 1000 personas-años en mujeres de 20 a 24 años hasta 1,17 por 1000 personas-años en mujeres entre 50 a 54 años. El embarazo es un factor de riesgo para ETV, se considera que el riesgo relativo que se produzca una TVP aumenta a 1,8 durante el embarazo y 5,5 durante el puerperio, en comparación con mujeres no embarazadas.

La mayoría de los estudios que relacionan las hormonas esteroideas y la patología CV se centran en los efectos del estrógeno y sus receptores ER α , ER β y más recientemente el GPER 30, mientras que las hormonas como la progesterona o la testosterona y sus receptores han recibido poca atención. Los progestágenos intervienen en la regulación vasoactiva, aumentan la distensibilidad de las venas, disminuyen el flujo venoso y causan estasis sanguínea.

Los estrógenos participan en importantes y diversas funciones celulares, inducen diferentes efectos, genómicos y no genómicos, sobre la pared vascular, reducen el estrés oxidativo, aumentan los niveles de NO, limitan la respuesta inflamatoria al daño vascular al modular la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular y tienen efecto anti-apoptosis. Las mujeres premenopáusicas a quienes se les ha realizado ooforectomía bilateral con la consecuente supresión de estrógenos ováricos, presentan disminución de la función endotelial en 1 año.

Anticonceptivos orales (AO)

Son una de las prescripciones médicas más utilizadas en la edad reproductiva desde la década de los 60. Desde entonces, existe preocupación acerca de sus efectos colaterales relacionados con el desarrollo de diabetes, enfermedad cardiovascular y riesgo de enfermedad tromboembólica.

Los AO pueden ser de tipo combinado o solo de progesterona y tienen diferente mecanismo de acción y eficacia. Los de tipo combinado pueden variar en su contenido de etinilestradiol y se consideran de alta dosis aquellos con más de 50 μ g y de baja dosis aquellos con menos de 50 μ g. También se clasifican según el tipo de progestágeno utilizado, con una tendencia a utilizar progestágenos con menor efecto androgénico y con efecto anti-mineralocorticoide.

Los progestágenos en los AO de 2da generación son principalmente Levonogestrel y Norgestimato. En los de 3ra generación se utiliza Desogestrel y Gestodeno y recientemente la

Drospirenona. Los nuevos AO inducen menos cambios en el perfil lipídico y en la presión arterial pero mantienen efectos pro y anticoagulantes que afectan el balance hemostático en forma, principalmente, dependiente de la dosis de estrógeno, la disminución en la concentración de estrógenos ha reducido el riesgo de trombosis.

El uso de AO induce cambios en los parámetros hemostáticos y tiene efectos pro y anticoagulantes dependiendo principalmente de la dosis de estrógenos. Los parámetros hemostáticos retornan a la normalidad en tres meses después de suspender la medicación y se describen variaciones interindividuales.

Se observa aumento significativo de FVII, F X y del fibrinógeno, además de niveles elevados de proteína C y plasminógeno con disminución de proteína S, del Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y de AT. El uso de los AO de 3ra generación genera un mayor incremento en FVII y FXII que no parece estar asociado al aumento de riesgo de TEV. El hallazgo más importante es la presencia de un estado de resistencia adquirida a la proteína C activada (PCa), evidente desde el tercer día después de iniciado el tratamiento y más pronunciado en mujeres que reciben AO de tercera generación o con cyproterona. Este efecto se ha demostrado midiendo el Potencial Endógeno de Trombina y se correlaciona con el riesgo observado en estudios epidemiológicos.

Los estudios epidemiológicos han demostrado un riesgo mayor de TEV en usuarias de AO, con un riesgo relativo de 3 a 4 para los AO de 2da generación y que no se observa en las usuarias de preparaciones de solo progesterona. Con respecto a los AO de 3ra generación, los estudios iniciales retrospectivos de cohortes, demostraron un incremento de RR 6 a 9 veces comparados con los de 2da generación, estos resultados no fueron confirmados por otros estudios y este punto continúa siendo objeto de debate. Lo mismo sucede con los AO con drospirenone. En pacientes con predisposición genética o adquirida a la trombosis, el riesgo de ETV es mayor especialmente en el primer año de su uso y persiste a lo largo del tiempo.

Con relación a la ECV, los estudios son controversiales, se ha señalado un discreto aumento de estas afecciones que varía según la edad y la coexistencia de otros factores de riesgo como el tabaquismo y la HTA. En mujeres sanas no fumadoras, el riesgo de IM y ACV no parece aumentar con el uso de AO de segunda o tercera generación. Sin embargo, los estudios son contradictorios, un metanálisis de estudios realizados entre 1980 y 2002, mostró un RR 1,84 (IC 95% 1,38-2,44) para IM y para ACV isquémico de 2,2 (IC 95% 1,56-2,86) en usuarias de AO y el riesgo es mayor en mujeres hipertensas o con otros factores de riesgo conocidos. Un estudio prospectivo realizado en Suecia con un seguimiento de 11 años, no evidenció un incremento de IM en usuarias de AO, recientes o en el pasado ni aun en las que lo recibieron por más de 15 años.

Contraceptivos no orales:

Inyección de DMPA, progestágeno de larga duración: resultados de estudios clínicos son contradictorios, en el estudio MEGA se encontró aumento del riesgo de ETV: OR 3,6 (IC 95% 1,8 a 7,1). En contraste, se describe disminución de la SHBG (globulina que une hormona sexual) considerada un marcador de riesgo de trombosis venosa

Sistema Intrauterino de liberación de Levonorgestrel (Mirena): no ha mostrado efecto protrombótico significativo en estudios clínicos y se describe disminución de la resistencia a PCa con su uso.

Implantes de Etonogestrel: parece no estar asociado con perfil protrombótico.

Los efectos de otras preparaciones hormonales anticonceptivas como los parches transdérmicos y los anillos vaginales, son objeto de estudio en la actualidad.

Uso de AO en condiciones especiales:

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos elaboró una guía de recomendaciones para la prescripción de AO en mujeres con condiciones médicas especiales, entre ellas cabe destacar:

Uso de progestágenos o dispositivos intrauterinos en mujeres con historia de enfermedad tromboembólica, LES con enfermedad vascular o SAF, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, y otras condiciones.

Las mujeres con historia de ETV sin factor de riesgo conocido, o asociada a embarazo o a uso de estrógenos, no deben recibir AO combinados a menos que reciban terapia anticoagulante. La decisión debe ser individualizada en otros casos.

Mujeres con historia familiar de síndromes trombofílicos (FV Leiden, protrombina G2010A, deficiencia de PC, PS o de AT) tienen mayor riesgo de ETV con el uso de AO y en esta se presenta en forma más temprana. Mujeres con FV Leiden tienen 8 veces más riesgo que mujeres sin la mutación y el riesgo es 30 veces mayor en usuarias de AO. No está indicado realizar pruebas para detectar trombofilia previo al uso de AO en población general.

Mujeres que reciben anticoagulantes orales: Inyección de DMPA o levonogestrel intrauterino

AO de combinación deben ser utilizados con precaución en mujeres obesas mayores de 35 años

En caso de cirugía, e de no ser descontinuados se debe utilizar anticoagulación con heparina

Dislipidemia: Si LDL-C > 160 mg/dL o en presencia de múltiples factores de riesgo CV, se deben usar métodos no hormonales.

Terapia Hormonal de Reemplazo (THR)

Hasta finales de la década de los 90, se consideraba a la TRH como una medida efectiva para mejorar los factores de riesgo cardiovascular y de esa forma proteger a la mujer de la enfermedad arterial cardiovascular. Sin embargo, diferentes estudios aleatorios, controlados, demostraron que TRH no previene la ECV y que puede tener efectos deletéreos en el primer año de su uso. En forma similar a los AO, el tratamiento está disponible en varias presentaciones y esquemas para su administración, siendo la más utilizada la combinación de una dosis de estrógeno baja, generalmente estrógenos conjugados equinos, con un progestágeno. En las mujeres histerectomizadas se utilizan preparaciones exclusivamente de estrógenos.

La asociación de este tipo de terapia con eventos tromboembólicos también ha sido objeto de debate. Estudios observacionales y aleatorios han demostrado, consistentemente, un riesgo de 2-3 veces mayor para TEV en las usuarias.

En relación a la ECV, se considera que la THR, independientemente de la ruta de administración y del progestágeno, puede tener efectos beneficiosos de tipo metabólico, disminuye la grasa abdomino-visceral, mejora la resistencia a la insulina y por ende disminuye el riesgo de DM- tipo 2.

Otros efectos difieren según la edad y la condición vascular preexistente. En la mujer perimenopáusica con arterias aparentemente sanas, el uso de estrógenos puede disminuir la progresión de la aterosclerosis subclínica. Mientras que en las mujeres de mayor edad puede aumentar la hipercoagulabilidad, favoreciendo el desarrollo de la placa y su inestabilidad con la subsiguiente producción de eventos cardiovasculares. Estudios observacionales, realizados en la década de los 90, describieron reducción entre 40 a 50%, de eventos cardiovasculares en las mujeres postmenopáusicas usuarias de THR. Por lo contrario, dos estudios aleatorios de prevención primaria y secundaria, el Women's Health Initiative Study (WHI) y el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS I y II) no demostraron este beneficio y señalan que THR puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares en 1,29 veces en las mujeres postmenopáusicas, con el uso de THR combinada. Este estudio fue suspendido prematuramente por el aumento de casos de cáncer de mama, ACV isquémico y TEV.

Estudios de prevención secundaria mostraron aumento del riesgo de ACV en los primeros 6 meses en las usuarias de estradiol con RR 2,3 (IC 95% 1,1-5). El riesgo parece estar relacionado a la dosis de estrógenos ya que con el uso de 3 mg de estrógenos el riesgo es menor que con 0,625 y 1,25 mg de estrógeno, RR 1,54 y 1,62 respectivamente. Otros estudios no han confirmado estos resultados.

En lo que respecta al riesgo de ETV, recientemente, un meta-análisis de nueve estudios aleatorizados estableció el riesgo de 2,1 (IC 95% 1,4-3,1) de tener un primer evento tromboembólico en las usuarias de THR, mayor con la THR oral que con el uso de estrógenos transdérmicos, siendo el período de mayor riesgo el primer año de tratamiento 4 (2,9-5,7).

Se desconocen las razones por las cuales la mujer premenopáusica está protegida de ECV y este efecto no se observa en la mujer postmenopáusica que recibe THR. Se ha sugerido que la falta de respuesta a los estrógenos en mujeres de edad avanzada podría ser consecuencia de menor respuesta de los receptores a nivel vascular. Múltiples factores pueden contribuir a este resultado adverso, entre ellos la edad de inicio, condiciones preexistentes, presencia de progestágenos, tiempo y la dosis utilizada.

La edad de inicio es un factor importante, análisis secundarios del estudio WHI demostraron reducción en el riesgo de ECV, en mujeres que iniciaron la TRH en forma temprana, cercana a la

menopausia y en quienes la recibieron por un tiempo relativamente corto (<10 años), si bien se ha establecido que THR no puede utilizarse como terapia de prevención primaria. Debido al aumento del riesgo de ECV en mujeres de mayor edad con > 10 años de menopausia, junto con mayor riesgo de enfermedad vascular cerebral, cáncer de mama y ETV no se recomienda la THR en este grupo etario y su uso más allá de los 60 años, debe basarse en el perfil riesgo-beneficio de cada paciente.

Por otra parte, en mujeres menopáusicas sanas, entre 50 y 59 años, el riesgo de ETV con THR oral es de 11 casos adicionales por 10000 mujeres por año para usuarias de THR combinada y de 2 casos adicionales por 10000 para THR con solo estrógenos. La coexistencia de obesidad y/o mutaciones protrombóticas aumenta el riesgo de ETV con la THR oral y en menor grado con THR transdérmica.

Otro factor a considerar es la vía de administración. Las preparaciones de uso oral que contienen estrógeno en concentraciones de 0,625 y 1,25 incrementan los niveles de Fragmento 1+2 de protrombina en un 48% y 98% respectivamente. También se observa aumento de FIX, de la resistencia a la PCa y disminución de AT y Proteína S. Los estrógenos transdérmicos no incrementan los niveles de Fragmento 1+2 ni causan aumento en la resistencia a la PCa. Este hallazgo, sumado a los resultados de estudios clínicos, sugiere que este tipo de THR pudiera ser más segura.

Con relación al tipo de progestágeno, los resultados del estudio francés E3N, en el cual participaron más de 80000 mujeres, confirma la importancia del tipo de progestágeno y de la vía de administración de THR, con mayor riesgo de ETV asociado al uso de THR oral y al uso combinado con norpregnanos. En este sentido, es de importancia el rol de los progestágenos en el mantenimiento de la estructura y función del sistema venoso.

La Tibolona es un esteroide sintético, cuyos metabolitos tienen actividad estrogénica, progestágena y androgénica y se utiliza como THR. Los estudios clínicos realizados, diseñados para evaluar riesgo de fracturas por osteoporosis y cáncer de mama en usuarias, no demostraron aumento del riesgo de ETV con su uso, pero sí mayor riesgo de ACV isquémico y cáncer de mama en mujeres tratadas. Su efecto sobre los marcadores de trombosis es menor que con THR oral.

Actualmente está en curso el estudio KEEPS, prospectivo aleatorizado, diseñado para evaluar si la THR, en forma de estrógenos conjugados equinos orales o como estradiol 17B transdérmico con o sin progestina, cuando se inicia en forma temprana, reduce la progresión de la aterosclerosis. Otro estudio, ELITE (Early and Late International Trial) está diseñado para evaluar el impacto de la THR en pacientes con menos o más de 6 años de menopausia.

La Sociedad Internacional de Menopausia y la Sociedad Norteamericana de Menopausia en 2008 definieron su posición y recomendaciones, entre ellas cabe destacar 1.- THR no debe ser utilizada para la prevención primaria o secundaria de ECV 2.- Prescribir la dosis menor efectiva por el menor tiempo posible. 3.- Aplicación de medidas de prevención primaria como control nutricional, ejercicio, evitar tabaquismo, control de presión arterial, de DM y perfil lipídico. 4.- Se preconiza el inicio de la THR en mujeres menores de 60 años, recientemente menopáusicas y en mujeres jóvenes con falla ovárica precoz. 5.- Continuar la THR más allá de los 60 años debe ser una decisión individualizada

Implicaciones en la práctica clínica

El embarazo y el uso de AO son factores de riesgo independientes para ETV y este hecho tiene mayor impacto en mujeres con trombofilia. El riesgo absoluto de ETV en mujeres se incrementa en presencia de una condición protrombótica y aun más si existe combinación de defectos. El riesgo es mayor para mujeres con deficiencia de AT, proteína C y S que para las portadoras de F V Leiden, Protrombina 20210 A. Por este motivo, no se recomienda el uso de AO en mujeres con defectos trombóticos severos como deficiencia de PC, PS y AT por cuanto todos los contraceptivos hormonales aumentan el riesgo de ETV incluyendo los que contienen solo progestágenos, los implantes de etonogestrel y las inyecciones de medroxyprogesterona y el Mirena aun cuando el uso de este último no ha demostrado aumento de riesgo en estudios observacionales.

Es recomendable la orientación profesional a la paciente sobre aspectos de planificación familiar ya que el riesgo de ETV es mayor durante el embarazo y puerperio. La historia familiar de ETV es un factor importante a considerar para la toma de decisiones.

Con relación a la THR, el impacto sobre el riesgo de ETV es mayor que con el uso de AO debido a que el riesgo basal es mayor en el grupo etario que recibe este tipo de terapia. En general no se recomienda su uso en mujeres con trombofilia hereditaria o con historia familiar en primer grado de ETV.

Los estrógenos transdérmicos o la tibolona por periodos cortos pudieran ser una alternativa. THR esta contraindicada en pacientes con historia personal de trombosis venosa.

Como se ha comentado, la influencia hormonal eleva el riesgo de trombosis en el embarazo y en usuarias de hormonas y también tiene implicaciones clínicas en el diagnóstico y tratamiento de mujeres con enfermedades hemorrágicas hereditarias. En esta circunstancia el incremento en ciertos factores de la coagulación puede enmascarar el diagnóstico de algunas formas leves y por otra parte la terapia hormonal pudiera ser de utilidad para el tratamiento de sangrado ginecológico en estas pacientes.

Bibliografía

Van Hylckama Vlieg A and Middeldorp S

Hormones therapies and venous thromboembolism: where are we now?. J Thromb and Haemost 2011; 9:257-266

ACOG practice bulletin N° 73: use of hormonal contraceptive in women with coexisting medical conditions. Obstet Gynecol 2006;107: 1453-1472

NAMS Estrogen and progesterone use in postmenopausal women. July 2008 Position statement of the North American Menopause Society 2008;15:584-602

Trigg D et al. Hormonal Influences on Hemostasis in Women. Sem Thromb Haemost 2011; 37:77-86

Canonico M et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study Atheroscler Thromb Vasc Biol 2010; 30(2):136

Yang XP et al. Estrogen, hormonal replacement and cardiovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011;20:133-138

Bajares M, Pizzi R: Terapia de reemplazo hormonal y enfermedad cardiovascular: Visión del ginecólogo En: Enfermedad Cardiovascular en la Mujer Prevención, Diagnostico y Tratamiento. Zambrano M, Isea R, Pizzi R, Bajares M, Ablan F, Castro N, editores. Editorial 2 Minds Production, CA: Caracas. 2010