



Terapia hormonal de la menopausia y riesgo de hipertensión: Rol de la vía de administración de estrógenos y progestágenos en la cohorte E3N

Anne-Laure Madika 1, Conor James MacDonald, Agnès Fournier, Claire Mounier-Vehier, Guillaume Béraud, Marie-Christine Boutron-Ruault

COMENTARIOS FLASCYM

Dr. Juan Enrique Blümel M.

Endocrinólogo. Santiago de Chile
Profesor Medicina. Dpto. Medicina Interna Sur
Fac. Medicina. Universidad de Chile.
Presidente Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral.
Ex-presidente Sociedad Chilena de Climaterio
Presidente Comité Científico. FLASCYM.



Año 3. N°10. Octubre 2021

Resumen

Objetivos: Aunque la terapia hormonal de la menopausia (THM) sigue siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores de la menopausia, su asociación con el desarrollo de hipertensión arterial sigue sin estar claro. Buscamos explorar asociaciones entre diferentes formulaciones de THM y la hipertensión entre mujeres menopáusicas en un estudio de cohorte prospectivo. **Métodos:** Utilizamos la cohorte Etude Epidé-miologique de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education (E3N), un estudio prospectivo basado en la población francesa iniciado en 1990 en 98.995 mujeres. De estas, se incluyeron 49.905 mujeres menopáusicas con información completa sobre el uso de THM y sin hipertensión prevalente en el momento de la inclusión. **Resultados:** La edad media de la población al inicio del estudio fue $54,2 \pm 4,3$ años; y, 32.183 (64,5%) informaron haber usado alguna vez THM. Entre estas mujeres, se identificaron 10.173 casos de hipertensión durante un tiempo de seguimiento promedio de 10,6 años. En comparación con las mujeres que nunca usaron THM, aquellas que alguna

vez la usaron tuvieron un mayor riesgo de hipertensión (HR 1.07, IC 95% 1.02-1.12) después de ajustar por índice de masa corporal y otros posibles factores de confusión. El uso de estrógenos orales, pero no transdérmicos se asoció con un mayor riesgo de hipertensión (HR ajustado = 1,09; IC del 95%: 1,04-1,14 y HR; 1,03; IC del 95%: 0,99-1,07, respectivamente). Sin embargo, los HR asociados con los estrógenos orales y transdérmicos no difirieron significativamente (P-homogeneidad = 0,09). Con respecto al papel de los progestágenos concomitantes, los derivados del pregnano y el norpregnano se asociaron significativamente con el riesgo de hipertensión (HR = 1,12; IC del 95%: 1,06-1,19 y HR = 1,06; IC del 95%: 1,01-1,13, respectivamente). Conclusiones: La THM se asoció con un aumento moderado pero significativo del riesgo de hipertensión, especialmente cuando se usa estrógeno oral en combinación con un progestágeno como el pregnano y los derivados del norpregnano. La evaluación de la presión arterial debe agregarse a los controles médicos de las usuarias de THM.

Este estudio analiza el efecto de la THM sobre la hipertensión arterial, un problema altamente prevalente y que afecta a 1 de cada tres mujeres entre 40 y 60 años; y, a 2 de cada tres después de esa edad¹. Es el principal factor de riesgo de mortalidad en mujeres; se estima que en el mundo la presión arterial sistólica alta es responsable anualmente de 10.4 millones de muertes y 218 millones de AVAD (años de vida perdidos + años vividos con discapacidad)².

El uso de THM en hipertensa es un tema algo controvertido. Por una parte, sabemos desde hace décadas que el estrógeno oral por su paso hepático aumenta los niveles de angiotensinógeno, un componente esencial del sistema renina angiotensina, sistema involucrado en la hipertensión arterial³. Pero, por otra parte, los estrógenos disminuyen la endotelina, la estimulación adrenérgica y aumentan la síntesis del óxido nítrico, mecanismos involucrados en la vasodilatación.

Esta discrepancia entre los efectos pro o anti hipertensivos de los estrógenos se refleja también en los estudios. Primero, no hay un metanálisis que nos permita tener resultados de múltiples grupos; la mayoría de los estudios incluyen un número pequeño de mujeres tratadas. En segundo lugar, algunos estudios incluyen mediciones aisladas de presión arterial y otros, monitoreo de 24 horas. Finalmente, los resultados pueden variar con el estrógeno usado y sus dosis, las vías de administración y el progestágeno asociado.

Lo interesante del estudio que analizamos es que incluye a casi 50.000 mujeres, no hipertensas al inicio del estudio, seguidas durante 10 años y con distintas terapias estrogénicas y diferentes progestinas. Observándose, lo que suponíamos, que el estrógeno oral aumenta levemente la presión arterial; no así, el transdérmico. Esta observación es concordante con las acciones de los estrógenos en su paso por el hígado. Sin embargo, otro estudio en mujeres sanas que indicó

a 38 mujeres estrógenos orales y a 35, estradiol transdérmico mostró a los 6 meses de tratamiento una caída significativa de la presión arterial sistólica con ambas vías de administración del estrógeno⁴.

Otro aspecto a considerar es el hecho que las mujeres del estudio que comentamos eran normotensas al inicio del seguimiento. ¿Qué sucede si estudiamos mujeres hipertensas? Un pequeño estudio turco que evalúa durante 12 meses con presión arterial de 24 horas a 44 mujeres con estradiol/didrogesterona oral y a 36 controles, encuentra una disminución significativa de la presión arterial sistólica diurna⁵.

Una observación interesante de este estudio es la evaluación que hacen de los efectos de diferentes progestinas en los niveles de presión arterial en mujeres con terapia hormonal de la menopausia. Muestra que las usuarias de progestinas sintéticas como los pregnanos (acetato de medoxiprogesterona, ciproterona, megestrol) y los 19-norpregnano (nomegestrol, promegestona, trimegestrona) se asocian a un mayor riesgo de hipertensión de alrededor de 10%. Contrariamente, el estudio WHI nos mostró que en las usuarias de estrógenos conjugados más medroxiprogesterona este riesgo no cambiaba⁶. Las usuarias de estrógenos conjugados solos tenían un riesgo de hipertensión arterial 18% superior a las controles (HR, 1,18 ; IC 95%, 1,09-1,27); la adición de medroxiprogesterona no cambiaba este riesgo (HR, 1,18; IC 95%, 1,09-1,27). Pero, no debemos olvidar que el estudio WHI tiene mujeres mayores cuyo endotelio ya dañado puede influir en la respuesta vascular a la THM.

Resumiendo, la información que nos aporta el estudio que analizamos es que nuevamente se sugiere que la terapia estrogénica oral tiende a aumentar la presión arterial. Situación que no se ha descrito con la terapia transdérmica. El efecto de las progestinas sobre la hipertensión no ha sido aún aclarado completamente.

Referencias

- 1.- Muntner P. J Am Coll Cardiol 2018; 71:109-18.
- 2.- GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Lancet. 2018; 392(10159):1923-94.
- 3.- Bissonnette F. Maturitas 1997; 27(3):275-84.
- 4.- Cacciatore B. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(5):904-9.
- 5.- Kaya C. Climacteric 2006;9(6):437-45.
- 6.- Swica Y. Menopause 2018;25(7): 753-761.