

P. Acién
M. Acién

Instituto de Ginecología PAA. Departamento/División de Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Campus de San Juan. Alicante. España.

Parte de este trabajo fue presentado como Ponencia al VI Congreso Nacional de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Cádiz, mayo 2002.

Correspondencia:
Prof. Dr. P. Acién Álvarez.
Rambla de Méndez Núñez, 40, 4.^o E.
03002 Alicante. España.
Correo electrónico: paciena@meditex.es

Fecha de recepción: 27/9/02
Aceptado para su publicación: 7/2/03

Peso, lípidos y presión arterial en relación con la terapia hormonal sustitutiva en la posmenopausia

155

Body weight, lipids and blood pressure in relation to postmenopausal hormone replacement therapy

P. Acién, M. Acién. Peso, lípidos y presión arterial en relación con la terapia hormonal sustitutiva en la posmenopausia.

RESUMEN

Objetivos: Relacionar la evolución del peso y el índice de masa corporal (IMC), así como de lípidos y la presión arterial, con el seguimiento o no de terapia hormonal sustitutiva (THS) en la posmenopausia.

Sujetos y métodos: Un total 250 mujeres con seguimiento entre uno y 15 años, 186 con THS y 64 sin ella. La evolución de los parámetros de estudio se analizó en función de la THS y de la edad, comparando variables dependientes antes de la menopausia, antes de THS, durante el seguimiento y en el momento de la recogida de datos.

Resultados: En todas las mujeres, con y sin THS, aumenta ligeramente el peso y el IMC, pero no de forma significativa, estando más relacionado con la edad. El aumento mayor ocurre en la transición

menopásica y al abandonar la THS. De todas formas, la vía oral parece influir menos en el aumento de peso. Por otro lado, el IMC desciende a partir de los 57-60 años si la mujer no sigue THS. Igualmente, el colesterol total, los triglicéridos y la presión arterial sistólica aumentan más en estas mujeres.

Conclusiones: La THS no parece tener una influencia significativa en el aumento de peso y el IMC de la mujer posmenopásica, pero es probable que lo tenga en su mantenimiento después de los 57-60 años. El efecto sobre los lípidos y la presión arterial parece favorable.

PALABRAS CLAVE

Peso. Lípidos. Presión arterial. Terapia hormonal sustitutiva. Menopausia.

156 SUMMARY

Objectives: To compare changes in body weight, body mass index (BMI), lipids and blood pressure in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy (HRT) and in those not receiving this treatment.

Subjects and methods: A total of 250 women were followed up for 1 to 15 years. One hundred eighty-six received HRT and 64 did not. Changes in the study variables were analyzed according to HRT and age and by comparing dependent variables before menopause, before HRT, during follow up, and at the moment of gathering data.

Results: In all women, whether receiving HRT or not, weight and BMI increased slightly. These increases were not significant and were more closely related to age. The greatest increase occurred in the transition to menopause and when stopping HRT. The oral route seemed to have less influence on weight gain. BMI decreased from the age of 57-60 years in women not undergoing HRT. Increases in total cholesterol, triglycerides and systolic blood pressure were higher in women not taking HRT.

Conclusions: HRT does not seem to significantly increase weight or BMI in postmenopausal women, but it may prevent decreases in these variables after the age of 57-60 years. Its effect on lipids and blood pressure seems favorable.

KEY WORDS

Body weight. Lipids. Blood pressure. Hormone replacement therapy. Menopause.

INTRODUCCIÓN

En el climaterio, especialmente en la transición menopáusica, se produce un aumento de peso, que continúa a medida que la edad se incrementa, aunque con menor intensidad, y disminuye en las edades más avanzadas. En numerosas publicaciones¹⁻³

se ha documentado este aumento de peso, atribuido a un aumento de la grasa con distribución androide y a un incremento del cociente cintura/cadera. Según estos estudios, esto se puede atribuir a la edad, a la disminución de la actividad física y, sobre todo, a los cambios endocrinos (y también psíquicos) propios del climaterio. Igualmente, en la posmenopausia se alteran las lipoproteínas: aumentan los triglicéridos, el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cLDL), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la apolipoproteína (Apo) B, y disminuyen el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cHDL), la Apo A y la Apo C-2, lo que también se relaciona con la edad y con el hipoestronismo posmenopáusico⁴, así como con el aumento de la grasa de distribución androide; de este modo, según algunos autores⁵, en las mujeres delgadas existiría cierto efecto cardioprotector.

Así, ¿qué sucede con la terapia hormonal sustitutiva (THS)? Si el aumento de peso y los cambios en las lipoproteínas se deben básicamente a los cambios endocrinos es lógico pensar que la THS evite el aumento de peso y mejore los valores lipoproteicos. Sin embargo, precisamente, el temor por parte de las mujeres al aumento de peso es uno de los principales factores que contribuyen al pobre cumplimiento de esta terapia⁶. En este trabajo, hemos relacionado la evolución del peso y el índice de masa corporal (IMC), los lípidos y la presión arterial en la posmenopausia con el seguimiento o no de la THS a largo plazo, así como con el tipo y la pauta de esta terapia.

SUJETOS Y MÉTODOS

Para el presente estudio observacional hemos revisado las historias clínicas de 250 mujeres posmenopáusicas con seguimiento de más de un año (entre uno y 15 años), y hemos extraído los datos relativos al peso, la presión arterial, la bioquímica sanguínea y la evolución de estos parámetros a lo largo del tiempo (control cada uno o 2 años), con THS o sin ella, así como su tipo y pauta; además, se han seguido las incidencias o complicaciones. Para su análisis y estudio estadístico todos los datos fueron introducidos en el programa informático R-Sigma.

Los criterios de inclusión han sido simplemente los de mujer en estado posmenopáusico de más de

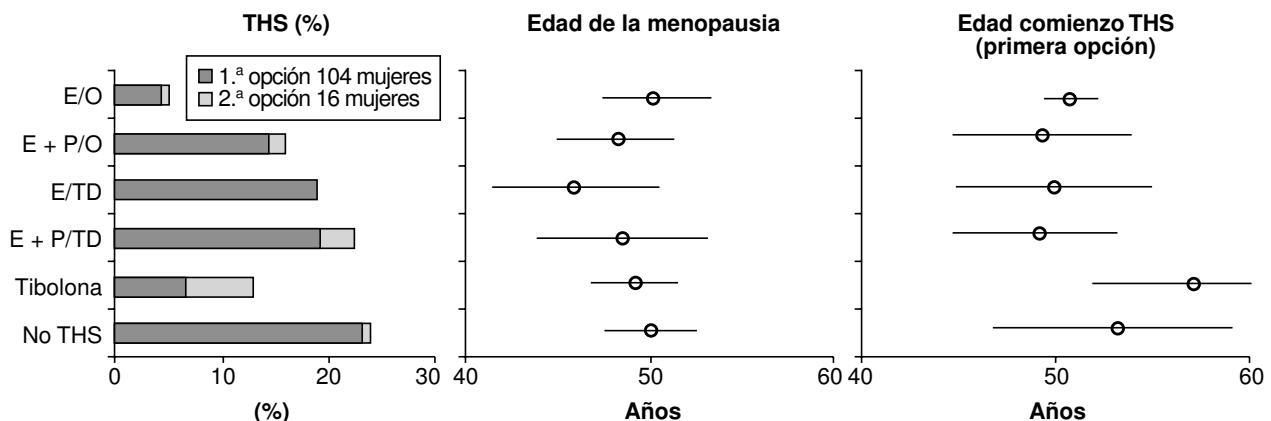


Figura 1. Tipo de terapia hormonal sustitutiva (THS) seguida como primera y segunda opción, edad de la menopausia y de comienzo de la THS para cada tipo de tratamiento. E/O: estrógeno oral; E + P/O: estrógeno y progestina orales; E/TD: estrógeno transdérmico; E + P/TD: estrógeno y progestina transdérmicas.

un año, con THS o sin ella (generalmente por no aceptarla) y que haya vuelto a visitarse para llevar a cabo controles o revisiones posteriores después de un año o más tras su estudio inicial. La metodología de inclusión en este estudio ha sido la siguiente: en una presentación previa, en 1995, se estudió a 196 mujeres posmenopáusicas y, a propósito de otra presentación, en 2000 sus historias clínicas se volvieron a revisar. De ellas, 70 y 55 pacientes con THS habían vuelto a revisión en 1995 y 2000, respectivamente, y sin ella lo habían hecho 43 y 22, respectivamente. Así, de esa primera serie de 196 mujeres posmenopáusicas 146 (75%) habían acudido a seguimiento: 104 con THS (71%) y 42 sin THS (29%).

En el presente trabajo hemos incluido a esas 146 mujeres con seguimiento y con datos de su historia actualizados hasta el año 2000; además, de forma reciente (abril de 2002), y al azar, hemos incorporado a otras 104 pacientes posmenopáusicas (para completar 250) que tuviesen seguimiento y control para esas fechas, con o sin THS. Estas 104 pacientes (segunda serie) se han analizado, primero por separado, y luego con el total de las 250 mujeres posmenopáusicas (186 con THS y 64 sin ella).

Para las 104 pacientes referidas como *segunda serie*, en la figura 1 se exponen los diferentes tipos de THS seguidos por 79 mujeres (76%), así como su ausencia en 25 (24%), como primera opción; después,

16 mujeres cambiaron de pauta (segunda opción). Se ha considerado el primer período de tratamiento como *primera opción*, y el segundo con diferente medicación o pauta de tratamiento como *segunda opción*. Si no hay cambios en el tratamiento, éste se sigue considerando como *primera opción*; además, el hecho de no seguir THS se ha considerado también como una opción o pauta terapéutica. En la segunda columna se incluye la edad de presentación de la menopausia (media ± desviación estándar [DE]) para cada pauta terapéutica, y en la tercera se señala la edad de comienzo de la THS o su rechazo (primer control posmenopáusico en el que se ha recomendado la THS y la paciente no la ha seguido), siempre en referencia a la primera opción. Aquí se hace evidente nuestro modo de actuar y de tratar la menopausia.

Métodos estadísticos

Como se ha indicado anteriormente, todos los datos de las mujeres estudiadas se han introducido en la base de datos y de análisis estadístico R-Sigma, de la que se han extraído medias, DE y comparación de medias dependientes e independientes, considerando las diferencias estadísticamente significativas si $p < 0,05$.

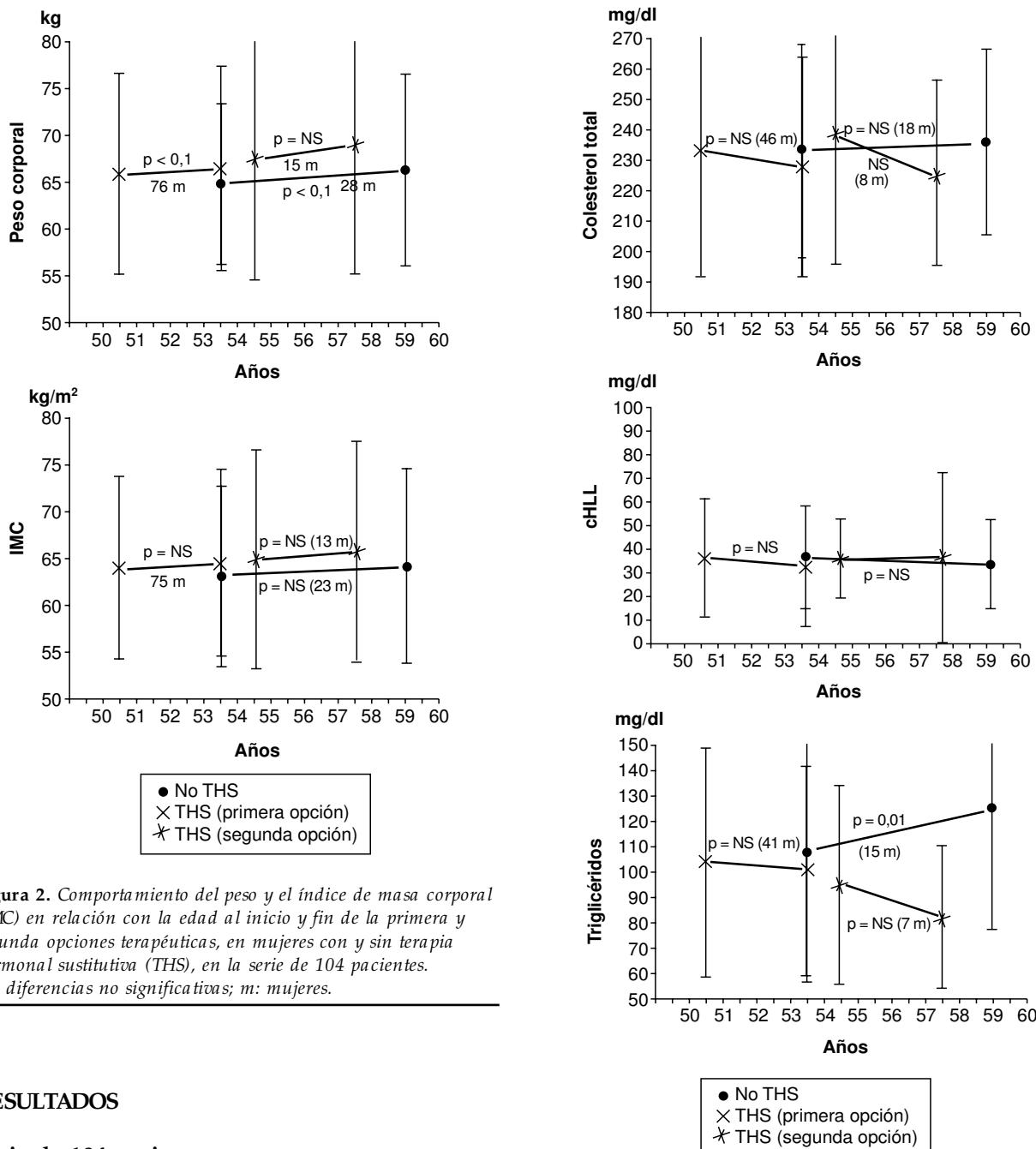


Figura 2. Comportamiento del peso y el índice de masa corporal (IMC) en relación con la edad al inicio y fin de la primera y segunda opciones terapéuticas, en mujeres con y sin terapia hormonal sustitutiva (THS), en la serie de 104 pacientes. NS: diferencias no significativas; m: mujeres.

RESULTADOS

Serie de 104 mujeres

En la figura 2 se expone el comportamiento del peso corporal y del IMC (media \pm DE) en las 104 pacientes de la segunda serie, con y sin THS (durante $3,57 \pm 8$ [entre 1 y 13] años, y $5,45 \pm 4,3$ años, respectivamente), señalando también la edad media

Figura 3. Comportamiento de los valores de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos en relación con la edad al inicio y fin de la primera y segunda opción terapéuticas, en mujeres con y sin terapia hormonal sustitutiva (THS), en la serie de 104 pacientes. NS: diferencias no significativas; m: mujeres.

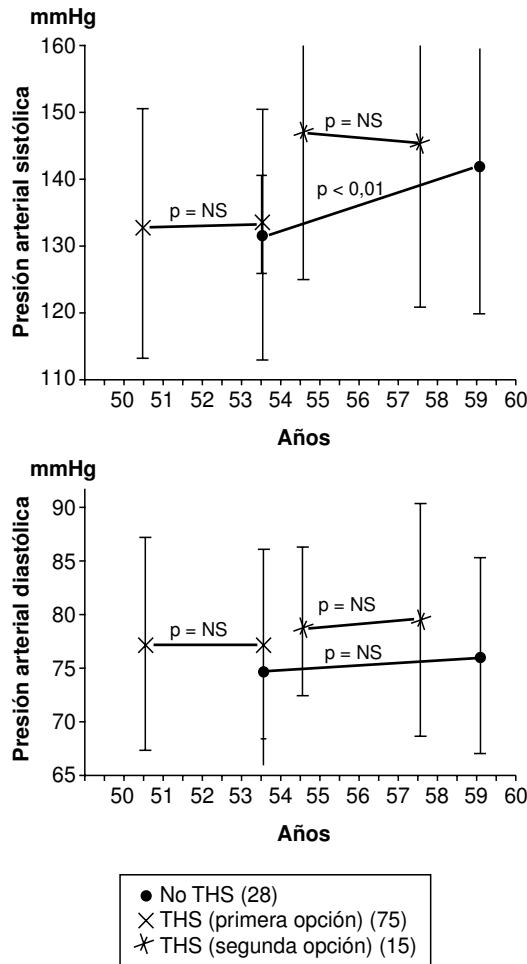


Figura 4. Comportamiento de la presión arterial (PA) sistólica y diastólica en relación con la edad al inicio y fin de la primera y segunda opción terapéutica, en mujeres con y sin terapia hormonal sustitutiva (THS), en la serie de 104 pacientes. NS: diferencias no significativas.

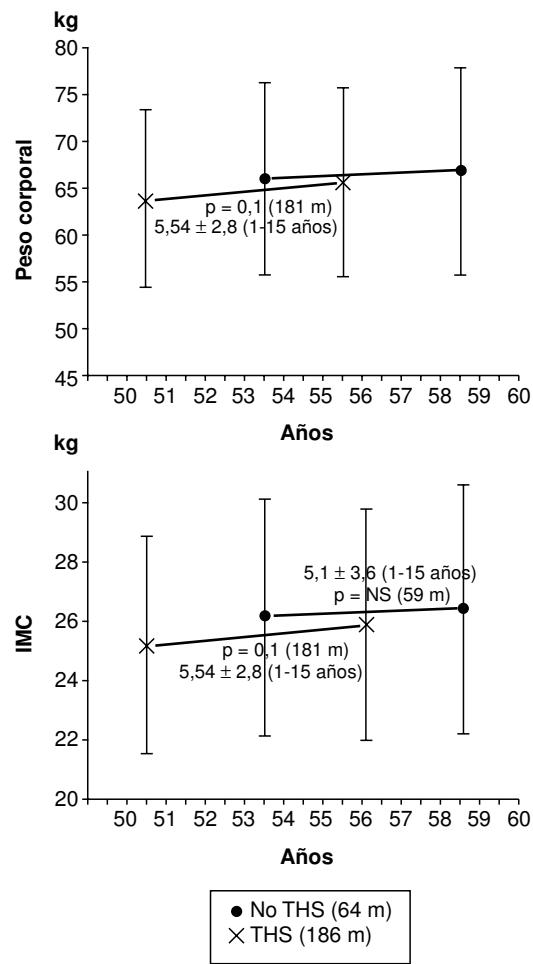


Figura 5. Comportamiento del peso y el índice de masa corporal (IMC) en relación con la edad al inicio y fin del estudio, en mujeres con y sin terapia hormonal sustitutiva (THS), para el total de mujeres estudiadas. NS: diferencias no significativas; m: mujeres.

inicial y final. Como puede observarse, el peso aumenta de igual forma en ambos grupos, pero las diferencias son sólo casi significativas ($p < 0,1$), y no hay ninguna diferencia significativa si se analiza el IMC. Por tanto, el ligero aumento de peso no parece guardar relación con la THS sino con el avance de la edad.

En la figura 3 se expone el comportamiento del colesterol total, el cHDL y los triglicéridos. En este sentido, no hay cambios en los valores de cHDL

Tampoco hay variaciones significativas en los valores de colesterol total, aunque sí una tendencia al descenso con la THS, frente a cierto aumento sin ella. Lo mismo ocurre con los triglicéridos, pero en este caso el aumento sin THS sí que es significativo.

Por último, en la figura 4 se observa cómo el comportamiento de la presión arterial no varía con la THS, aunque la sistólica sí que lo hace de forma significativa en las mujeres que no reciben THS.

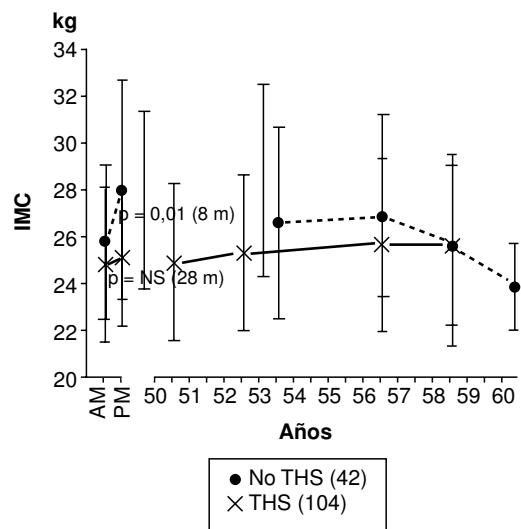


Figura 6. Comportamiento del índice de masa corporal (IMC) en relación con la edad a lo largo de los diferentes períodos analizados y ante/posmenopausia (AM, PM), en mujeres con y sin terapia hormonal sustitutiva (THS), para el total de mujeres estudiadas. m: mujeres.

Todos los casos (250 mujeres: 186 con THS y 64 sin ella)

En la figura 5 se expone el comportamiento del peso y el IMC en relación con la edad y la THS (durante $5,5 \pm 2,8$ años; límites, 1-15) o su ausencia (durante $5,1 \pm 3,6$ años; límites, 1-15). De nuevo se observa que en todas las mujeres el peso y el IMC aumentan ligeramente, pero no de forma significativa, lo que podría estar relacionado con la edad. Lo mismo se observa en la figura 6, donde se analiza el IMC de las mujeres con control en los diferentes períodos analizados, además de considerar el IMC de aquellas mujeres que habían sido vistas a los 40 años o, al menos, 5 años antes de la menopausia. En este sentido, puede observarse un aumento del IMC en la transición menopáusica (AM-PM) estadísticamente significativo en mujeres sin THS. Por otro lado, éstas fueron las mujeres que acudieron más tarde a revisión o control en la posmenopausia. Sin embargo, después de los 57 años en las mujeres sin THS el IMC desciende progresivamente, lo que no parece ocurrir si la mujer recibe THS, sino que éste se mantiene.

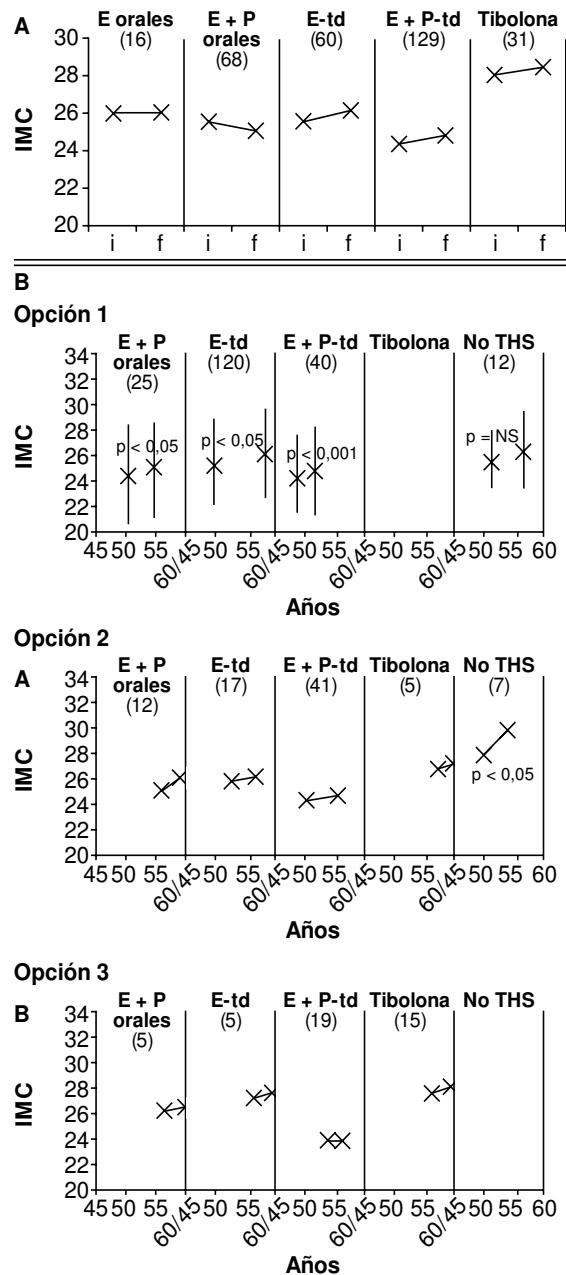


Figura 7. a) Comportamiento del índice de masa corporal (IMC) al inicio y fin del estudio, en función del tipo de tratamiento para el total de mujeres (i: inicio; f: fin). b) Comportamiento del IMC en relación con la terapia hormonal sustitutiva (THS) seguida en cada opción o período de tratamiento y con la edad al inicio y fin de esa opción o período, para el total de mujeres. E: estrógeno; E + P: estrógeno y progesterona; TD: transdérmico; NS: diferencias no significativas.

También se ha analizado el comportamiento del IMC en función del tipo de tratamiento, y se ha destacado el IMC inicial y final (fig. 7a), así como la opción o período de tratamiento (fig. 7b), señalando también el IMC inicial y final, aunque aquí en función de la edad. En el conjunto de los casos y tratamientos, con los estrógenos o con éstos más progesterona por vía oral, el IMC parece mantenerse o disminuir, mientras que éste aumenta con la vía transdérmica y con tibolona. Sin embargo, si el IMC se analiza por opción (o período de tratamiento) es interesante observar que se incrementa con las diferentes pautas de THS de forma significativa en el primer período, aunque sin la terapia este aumento no es significativo; por otro lado, cabe reseñar que sí lo fue en la segunda opción. Es decir, el IMC de las mujeres que abandonaron cualquier forma de THS (de la primera opción a segunda, sin THS) aumentó de forma significativa.

Por último, en la figura 8 se expone la evolución de los lípidos en todos los casos, y en ella no hay diferencias significativas aunque sí cierta tendencia a aumentar el colesterol total y los triglicéridos en las mujeres sin THS. En cualquier caso, llama la atención el importante aumento relacionado con la transición menopáusica (entre antes de la menopausia [AM] y antes de la THS [ATHS]). Tampoco hubo diferencias significativas en la evolución de la presión arterial, pero el comportamiento en el total de los casos fue similar al de la serie de 104 mujeres (fig. 4).

DISCUSIÓN

En numerosos estudios se ha demostrado que la ganancia ponderal es mayor en los años perimenopáusicos, y también hay redistribución de la grasa con aumento del cociente cintura/cadera^{1-3,7,8}. Como quiera que algunos de los factores que contribuyen a ese aumento del peso corporal son las alteraciones endocrinas, como consecuencia del hipoestronismo, al menos en teoría, las mujeres que siguen cualquier forma de THS deberían aumentar menos de peso. Sin embargo, precisamente el temor al aumento de peso es uno de los principales factores que contribuyen al pobre cumplimiento de esta terapia⁶.

En diversos estudios se ha analizado la relación peso/THS, y en la revisión de la Cochrane Library⁹ se señala que hay evidencia de que los estrógenos

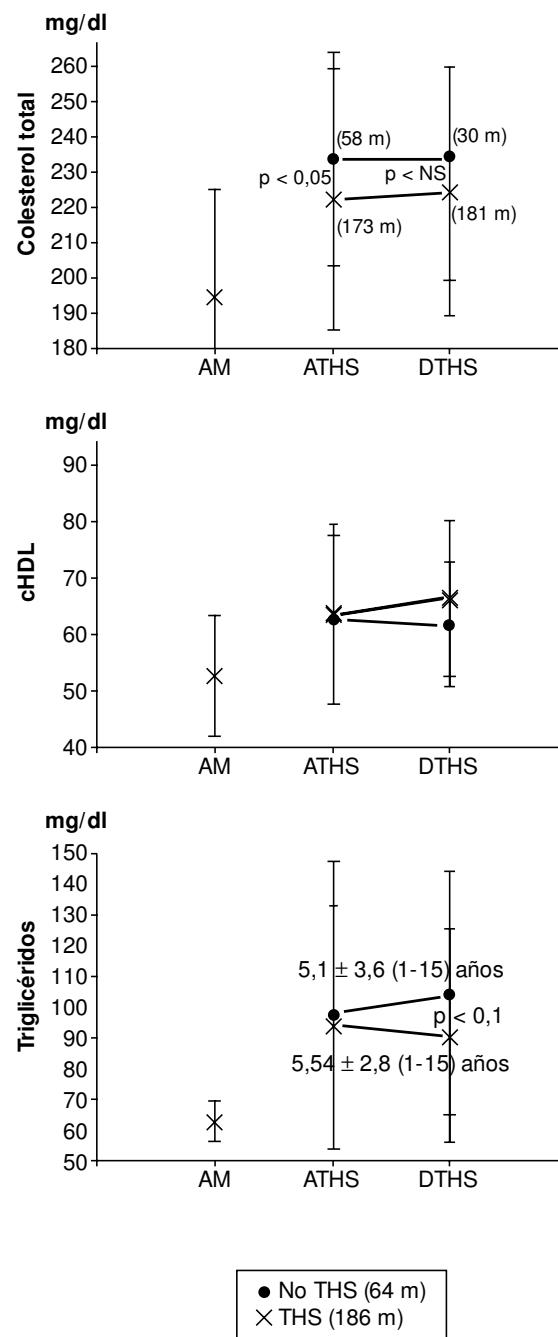


Figura 8. Comportamiento de los valores de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos antes de la menopausia y antes y después de la terapia hormonal sustitutiva (THS), en mujeres con y sin THS, en el total de mujeres estudiadas. NS: diferencias no significativas; m: mujeres.

162 solos o combinados no tienen efecto sobre el peso corporal, es decir, que estos regímenes no causan un aumento de peso extra, aparte del normal de la menopausia y la edad. En otros trabajos¹⁰ se ha observado que tras 5 años de THS la acumulación de grasa en la región del tronco se reduce de manera más pronunciada en las pacientes no obesas; por otro lado, no se halló relación entre el peso y la THS¹¹. En cuanto al IMC, otros autores^{12,13} tampoco han observado ningún cambio significativo tras 24 meses de THS.

En este estudio hemos analizado el peso y el IMC sobre 250 mujeres (64 sin THS y 186 con ella, con entre uno y 15 años de seguimiento); tampoco hemos observado cambios significativos en relación con la THS. Básicamente, encontramos que si no se les instaura THS las mujeres parecen aumentar significativamente de peso al tener la menopausia; luego, todas (con y sin THS) aumentan ligeramente por igual en función de la edad, pero en las que abandonan la terapia se observa un incremento de peso como si volvieran a la "transición menopáusica". Sin embargo, en las mujeres sin THS el IMC va disminuyendo a partir de los 57-60 años, lo que no parece observarse si la mujer sigue con la terapia. Por tanto, ésta no influye negativamente sobre el peso corporal, e incluso parece que evita el mayor incremento de la transición menopáusica y algo de la pérdida relacionada con el envejecimiento.

Ya se ha indicado que, en la posmenopausia, los lípidos se alteran en relación con la disminución de los estrógenos, así como por efecto de la edad y de la grasa corporal, y se ha señalado que el aumento de peso podría tener un cierto efecto cardioprotec-

tor entre las mujeres más delgadas⁵. También hemos analizado la relación entre los lípidos y la presión arterial con la THS; en este sentido, los cambios tampoco son muy significativos, pero sí que se observa bajar ligeramente el colesterol total (aunque se mantiene el cHDL) y los triglicéridos en las mujeres con THS; igualmente, se ha observado un efecto beneficioso de la THS sobre la presión arterial, y en mujeres sin THS se ha evidenciado un aumento significativo de la presión arterial sistólica. Además, en otros estudios se han comunicado¹⁴ resultados similares.

En cuanto a la vía y la pauta de THS la influencia sobre el IMC tampoco ha sido evidente, pero parece aumentar más con los estrógenos transdérmicos y con la tibolona oral.

En resumen, se puede afirmar lo siguiente:

1. En las mujeres que no reciben THS y en las que abandonan esta terapia se observa un mayor aumento de peso en la transición menopáusica, pero luego todas ellas siguen aumentando ligeramente en relación con la edad. Por otro lado, el IMC desciende a partir de los 57-60 años si la mujer no sigue THS.
2. En las mujeres que reciben THS se produce una ganancia de peso de forma no estadísticamente significativa, e incluso se observa una pérdida con la administración de la terapia por vía oral.
3. La THS parece tener efecto favorable sobre los valores de colesterol, de triglicéridos y de presión arterial. Por el contrario, estos valores aumentan si las mujeres no siguen esta terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2: 205-11.
2. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Benussi C, De Simone L, Genazzani AR. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric* 1999;2:37-44.
3. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Barger-Lux MJ, Lappe JM. Hormones, weight change and menopause. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:874-9.
4. Tornøe PL, Su TC, Sung FC, Chien KL, Huang SC, Chow SN, et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight—the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002; 161:409-15.
5. Singh PN, Haddad E, Knutson SF, Fraser GE. The effect of menopause on the relation between weight gain and mortality among women. *Menopause* 2001;8:305-6.
6. Van Seumeren I. Weight gain and hormone replacement therapy: are women's fears justified? *Maturitas* 2000;34(Suppl 1):S3-8.
7. Simkin-Silverman LR, Wing RR. Weight gain during menopause. Is it inevitable or can it be prevented? *Postgrad Med* 2000; 108:47-50, 53-6.
8. Matthews KA, Abrams B, Crawford S, Miles T, Neer R, Powell LH, et al. Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:863-73.
9. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001018.
10. Kristensen K, Pedersen SB, Vestergaard P, Mosekilde L, Richelsen B. Hormone replacement therapy affects body composition and leptin differently in obese and non-obese postmenopausal women. *Endocrinol* 1999;163:55-62.
11. Crawford SL, Casey VA, Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Menopause* 2000; 7:96-104.
12. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1180-5.
13. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2001;39:125-32.
14. Comité de redacción del ensayo PEPI. Efectos del tratamiento con estrógenos o con estrógenos/progestágenos sobre factores de riesgo de cardiopatía en mujeres posmenopáusicas. *JAMA* (ed. esp.) 1995;4:457-469. Original: *JAMA* 1995;273:199-208.