TERAPIA DE SUSTITUCIÓN HORMONAL, CÍCLICA Y ORAL

Fabio Sánchez E.*

La única alteración endocrina cuya terapia de sustitución es controvertida es la insuficiencia ovárica que da origen a la menopausia, a pesar de las evidencias benéficas que tiene la terapia hormonal de sustitución (THS) con relación al control de los diferentes síntomas y como preventivo en la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, reducción de la mortalidad y especialmente, para procurar el bienestar y mejorar la autoestima de cada persona1-2.

Varios autores consideramos que la menopausia es un evento fisiológico asociado a un déficit estrogénico y como toda endocrinopatía debe ser tratada, de común acuerdo con la paciente e independiente del tiempo en que ha transcurrido la menopausia3.

En un estudio efectuado en Finlandia se demostró que los médicos tienen más temor en prescribir la THS que las mujeres en tomarlas4, Este concepto está reforzado por una investigación efectuada a médicas en Inglaterra5, donde se apreció cómo el empleo de THS alcanzó 41,2% en 954 médicas encuestadas, quienes tienen por sus propios conocimientos, una actitud más crítica y consentimiento informado acerca de los beneficios y riesgos de ésta medicación, única investigación que muestra tan alto índice de cumplimiento de la THS.

La terapia cíclica se utiliza principalmente en mujeres que están con trastornos del ciclo, durante la perimenopausia, y en la menopausia inicial, terapia que les permite no sólo regular sus ciclos menstruales sino controlar los síntomas neurovegetativos secundarios al déficit estrogénico.

Esta terapia utiliza varios esquemas y compuestos hormonales.

A. Compuestos hormonales

Los **Estrógenos** más utilizados en la THS son:

A.1. Los estrógenos Naturales que son idénticos a los estrógenos que producen los ovarios, tales como el Valerato de Estradiol, que es un estrógeno natural y se utiliza en dosis de 2mgs. y el 17 alfa Estradiol micronizado, que es la hormona natural por excelencia y que por sus características moleculares se absorbe fácilmente a nivel gástrico.

A.1.2 - Estrógenos Conjugados, son una mezcla de 65% de sulfato de estrona (estrógeno natural) y un conjunto de otras sustancias, equilin, equilenin, denominadas estrógenos equinos; se utilizan en dosis de 0.625 y en raras ocasiones se puede utilizar dosis de 1.25 mgs.

A.1.3 Los Estrógenos Semi-sintéticos, que aunque tienen actividad estrogénica, su estructura y su potencia son muy diferentes, es así como son 200 a 1.000 veces más potentes que los estrógenos naturales con respecto a su actividad en el hígado lo que agrava su efecto en la hipertensión y en las enfermedades tromboembólicas cuando se encuentran en los anticonceptivos orales.

A.1.4 Los **Estrógenos Sintéticos tampoco se utiliza en la THS**

Los Estrógenos cuando se administran por vía oral se metabolizan del 35 al 60% a nivel gastrointestinal y hepático, sufren una inducción a nivel del OH a = O en el carbono 17, dando origen a estrona principalmente en la forma de 3 alfa glucurónido de estrona, metabolito inerte que antes de llegar a la circulación sistémica se elimina por la orina, bilis y materias fecales, modificando la farmacodinamia del compuesto.

A nivel plasmático, los estrógenos orales producen un primer pico de absorción a nivel sérico y una caída secundaria relativamente rápida y se continúa en concentraciones sostenidas y bajas, la relación E2 / E1 es menor de 1, a diferencia de la aplicación transdérmica cuya concentración es continua y la relación E2 / E1 es mayor de 1.

Por la vía oral se presenta una mayor concentración de estrógenos a nivel hepático que por la transdérmica, lo que hace que estimulen la mayor concentración de SHBG, TBG Y CBG o transcortina, factores fibrinolíticos y de coagulación; éste último efecto es mayor con los estrógenos sintéticos; con respecto a los lípidos, reducen el colesterol total y el LDL, aumentan la fracción HDL y principalmente la HDL2. No hay un consenso con respecto al aumento de los triglicéridos, es así como en pacientes con LDL y triglicéridos bajos (tipo I) se benefician de la THS más que las que tienen triglicéridos elevados (tipo IV)5-6.

B. Progesterona y Progestágenos

B.1 La progesterona natural no se utiliza en la THS pues es pobremente absorbida por la vía oral, rápidamente se destruye a nivel gastrointestinal, efecto que se mejora cuando se administra en forma micronizada, además en el hígado se hidroxila y conjuga reduciendo su actividad hormonal, por lo cual son necesarias dosis de 200 mg por día de progesterona micronizada para la protección endometrial, dosis que se asocia a múltiples síntomas, principalmente somnolencia.

Cuando se administran por vía oral 200 mg de progesterona, se obtiene una concentración sérica de 20 ng/ml a las 2 horas y 5 ng a las 8 horas en el suero y cuando se administran 300 mg, se obtienen 40 ng a las 2 horas.

B.1.2 Los progestágenos: son compuestos sintéticos con actividad progestacional, siendo los más utilizados, los derivados de la 17 OH progesterona, tales como la Medroxiprogesterona, en dosis de 10 mg y el Acetato de Ciproterona 1mg, y los derivados de la 19 nortestosterona como el Acetato de Noretidrona o NETA. Actualmente no se utilizan compuestos derivados de la 19 Norprogesterona.

La administración de Progestágenos en forma cíclica por 10 a 14 días, están indicados para:

1. Regular los ciclos.
2. Disminuir la hiperplasia endometrial y el riesgo de cáncer de endometrio

Efecto de la Terapia oral Cíclica

Con respecto a las lipoproteínas, efecto que ha sido más estudiado y discutido por su efecto protector de la enfermedad cardiovascular, son múltiples los informes y difieren en los resultados, Hirvonen utilizó valerato de E2 + Acetato de Ciproterona (n: 26), grupo A y obtuvo descenso del colesterol en 9 %, y con E2 + NETA (n: 24) grupo B, descendió en un 11%, HDL disminuyó 12% en el grupo B y ningún cambio significativo en el grupo A. Alwers9 en un estudio inter-institucional utilizó en el grupo A (n=25) estrógenos conjugados/ Medroxiprogesterona y en el B (n=31) Valerato de Estradiol / Acetato de ciproterona, no se apreció ninguna modificación en colesterol tanto en el grupo A como en el B, Elevación de la HDL de 12,9% en el grupo A y 17,8% en el B, incremento de los triglicéridos en 34,6 para el A y 19,6 en el B pero con cifras dentro de parámetros normales y discreta disminución de la LDL de 7,6 y 7,2 para los grupos A y B respectivamente, lo que hace que la relación CT/ HDL y LDL/ HDL descienda en ambos grupos.

Comparando el efecto del acetato de ciproterona y el norgestrel sobre los lípidos, se aprecien como el primero incrementa la síntesis de SHBG, reduce el colesterol en un 5% y el LDL en un 8%, efecto que no ocurre con el norgestrel, el cual disminuye el HDL, LDL, SHBG triglicéridos y colesterol7-9.

Utilizando valerato de estradiol/medroxiprogesterona (VE/MPA) vs estrógenos conjugados /medrogestone (EC/M) no se Ec/M, LDL disminuyó con EV/ MPA y no ocurrió con EC/M10.

Con la terapia hormonal no se observan cambios en el peso y la presión arterial, efecto que pudimos comprobar en nuestra investigación interinstitucional9.

De lo anterior se puede concluir que las diferentes vías de administración y dosis de la THS tiene variados efectos metabólicos es así como la terapia oral es muy útil en pacientes con hipercolesterolemia, en tanto se benefician de la terapia transdérmica las pacientes fumadoras, con migraña, enfermedad fibroquística y los trastornos hepatobiliares.

B.1. Cíclica, durante 21 días y 10 de descanso, semejando la ingesta de los anticonceptivos orales; tienen el riesgo que durante el tiempo de descanso se pueden reactivar los síntomas neurovegetativos (por la deprivación hormonal).

B.2 Cíclica Continua, en donde se administra el estrógeno en forma indefinida y el progestágeno en forma cíclica por 14 días; esquema que asegura una concentración estrogénica mínima durante todo el tiempo de la ingesta y permite a la vez proteger a la paciente de los síntomas neurovegetativos una vez ocurre la privación hormonal del progestágeno.

Ventajas de la administración cíclica

1. Las pacientes continúan con el mismo esquema utilizado para los anticonceptivos orales.
2. Tiene un tiempo de descanso en la ingesta de medicamentos.
3. Continúan menstruando en forma regular, situación que desean algunas pacientes.
4. Es segura, bien tolerada y se puede administrar durante períodos largos.
5. Se puede suspender o modificar la dosis cuando se desee.
6. Es de fácil administración.

La Vía actualmente más utilizada para la THS a nivel mundial es la Oral por su fácil dosificación, transporte, almacenamiento y bajo costo del medicamento; sin embargo hay pacientes que toleran mal el medicamento y se hace necesario utilizar otras vías.

Preparados comerciales administrados por el esquema cíclico oral

Medicamento	Dias	Descanso	Nombre Comercial
Valerato de Estradiol (2 mg) Acetato de Ciproterona (1mg x10)	21	10	Climene ®
Valerato de Estradiol (2 mg) Norgestrel (0.5 mg)	21	10	Cycloprovera ® (No existe en Colombia)
Estrógenos Conjugados (0,625) Medroxiprogesterona (10 mg)	28 14	0	Prempak MPA ® ciclico 5 y 10
Valerato de Estradiol (2 mg) Medroxiprogesterona (10 mg)	28 14	0	Progynova ® Provera ®
Estrógenos Conjugados (0,625) Medroxiprogesterona (10 mg)	28 14	0	Ayerogen ® Provera ®

Desventajas

1. Continuar menstruando.
2. Continúan con los síntomas neurovegetativos, principalmente en el período de descanso con el esquema cíclico de 21 días.
3. Se puede olvidar su administración.
4. Puede ser mal tolerada al provocar dispepsias, flatulencia, náuseas y vómitos.
5. Utilizarla en pacientes con dificultad para deglutir o rechazo al consumo de tabletas orales.

Efectos colaterales

Trastornos del ciclo: en 32 mujeres con THS cíclica, el 63% continuaron con ciclos regulares durante 2 años y el 31% (10) presentaron uno o 2 períodos hemorrágicos alternados con períodos de amenorrea. En 2 mujeres con trastornos del ciclo el estudio histológico informó atrofia en una y secretor avanzado en otra; a diferencia del tratamiento transdérmico continuo en donde no se presentó menstruación regular y 52 % entraron en amenorrea y 48% (10) tuvieron trastornos del ciclo. A 3 pacientes se les hizo curetaje y se informó atrofia endometrial Otros efectos indeseables son el edema premenstrual y la mastodinia en los primeros ciclos del tratamiento11.

BIBLIOGRAFIA

1. Ettinger B, Friedman G, Bush T et al. Reduced mortality associated with long term postmenopausal estrogen therapy. Obstet. Gynecol 1996; 87: 6-12.
2. Grodstein F, Stampfer MI, Colditz G et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Medic 1997; 336: 1769-1775.
3. Teran A-Z, Gambrell RD. Menopause, comprehensive Management in Eskin BH. The menopause, comprehensive management. 3th edit. New York. McGraw Hill 1994; 307-327.
4. Tomado de Hemminki E, Topo P, Malin M, Kangas I. Phisicians views on hormone therapy around and after menopause. Maturitas 1993; 16: 163-173.
5. Isaacs AJ, Britton AR, Mc Pherson K. Utilisation of hormone replacement therapy by women doctors. Brit Med J. 1995; 311: 1399-1401.
6. Ellerington MC, Hillard TC, Whitehead MI et al. Rates of administration for oestrogen and progestogen replacement therapy. Menopause. Pág. 345-364.
7. Lufkin E. Ory SJ. Relative value of transdermal and oral estrogen therapy in various clinical situations. Mayo Clin Proc. 1994; 69: 131-135.
8. Hirvonen E, Elliensen J, Schmidt Gonnwitzer K. Comparison of Two hormone replacement regimens. Influence on lipoproteins and bone mineral content. Maturitas 1990; 12: 127-136.
9. Alwers R, Onatra W, Urdinola J, Sánchez F, Del Posso H. Modificaciones del perfil lipídico normal en mujeres menopáusicas sometidas a terapia hormonal de Sustitución combinada. En prensa.
10. Egarter C, Geurts P, Boschitsch E et al. The effect of estradiol valerate plus medroxyprogesterone acetate and conjugated estrogens plus medrogestone on climateric symptoms and metabolic variables in perimenopausal women. Act Obstet Gynecol Scan 1996; 75: 386-393.
11. Hirvonen E, Stenman UH, Malkonen M. Et al. New natural oestradiol / ciproterone acetate oral contraceptive for premenopausal women. Maturitas 1988; 10: 201-213.

* Ginecólogo. Endocrinólogo. Unidad de Osteoporosis y Climaterio de la Clínica del Prado. Medellín.