

Ricardo Rueda Sáenz*

Los beneficios de la hormonoterapia de suplencia durante la menopausia son claros. Su impacto epidemiológico en la disminución de causas de morbilidad tan importantes como las enfermedades cardio y cerebrovasculares, así como el mantenimiento de la masa ósea, y mejoramiento de la calidad de vida al controlar los efectos del hipoestrogenismo hace que cada vez más no solamente la comunidad gineco-obstétrica sino las de otras especialidades tome conciencia de los beneficios tan grandes que otorga una terapia hormonal de suplencia (THS) bien conducida en la mujer con falla ovárica de diferentes causas. Desafortunadamente, por temores fundados en los resultados de algunos estudios epidemiológicos, como por ejemplo el incremento de la incidencia de cáncer de seno con el uso continuado y a largo plazo de la THS, así como la aparición de sangrado menstrual y sintomatología premenstrual con la adición de progesterona a estos regímenes, muchas mujeres prefieren no iniciar la THS y algunas otras habiendo iniciado, la descontinúan rápidamente al recibir información muchas veces parcializada e incompleta. Por esto menos del 20% de las mujeres potenciales candidatas para una THS se encuentran en tratamiento hormonal.

Lo importante en nuestra labor de educación a nuestras pacientes así como a la comunidad médica, no solamente es el convertirnos en "hormone pushers" per se, sino que estemos en condiciones de proveer una información lo más precisa y objetiva posible para que la paciente tome una decisión basada en información sólida. Sea cual fuere esta decisión, la mujer deberá ser apoyada y guiada para mantener su estado de salud en la mejor forma posible.

La THS puede ser administrada de diversas formas de acuerdo con el tipo de compuesto esteroideo, la vía de administración y su posología y por último pero no menos importante de acuerdo con el objetivo perseguido con la terapia. En esta presentación he sido invitado a discutir los beneficios de las formas continuas de THS.

Antes de presentar los diferentes tipos de THS continua, se presentarán algunos conceptos relevantes de la dinámica de receptores estrogénicos y progestacionales y su interacción con estas hormonas.

Los estrógenos y la progesterona ejercen su acción biológica a nivel del órgano blanco como el endometrio, por medio de su interacción con receptores nucleares, los cuales inducen la transcripción del DNA y producción de mRNA para traducirse finalmente en síntesis proteica y funciones celulares especializadas. La acción de los estrógenos en su receptor es a su vez automoduladora, ya que induce la formación de nuevos receptores para estrógenos y también para progesterona ("up regulation"). De otro lado, la progesterona

ejerce un efecto negativo sobre sus propios receptores así como para los receptores estrogénicos ("down regulation") posiblemente por medio de la inducción de un factor regulador de los receptores estrogénicos. Además la progesterona en el caso del endometrio incrementa la concentración de la 17 HSD que es la enzima responsable de la conversión del potente estradiol a estrona con menor potencia. Esta dinámica de receptores esteroideos se logra en cuestión de horas a unos pocos días y se puede manipular farmacológicamente con la administración de estrógenos y progesterona en las diferentes secuencias terapéuticas.

Con la reciente descripción de un segundo receptor para estrógenos (ER-beta) por investigación conjunta de grupos norteamericanos y europeos, cuyos efectos una vez ocupados por el ligando parecen ser antagónicos a aquellos ejercidos por el mismo ligando al ocupar el receptor estrogénico conocido tradicionalmente (ER-alfa), se abren inmensas avenidas de investigación que permitirán dilucidar el gran espectro de acción de los estrógenos y podrían ayudar a explicar algunos de los efectos paradójicos ejercidos por los compuestos estrogénicos. Estos receptores estrogénicos no solamente difieren en su efecto a nivel celular, sino que tienen una distribución diferente en el organismo.

Este gran descubrimiento permitirá la síntesis de moléculas estrogénicas con efectos específicos y afinidades individuales por cada receptor; de tal forma que se puedan individualizar los efectos deseados. Así por ejemplo, el objetivo sería buscar aquel estrógeno que proteja a la mujer postmenopáusica contra la enfermedad cardiovascular, la enfermedad de Alzheimer y la osteoporosis, sin incrementar el riesgo de carcinoma mamario o endometrial, como sucede con los suplementos estrogénicos actuales. De otro lado, se podría pensar en versiones de antiestrógenos como el tamoxifeno que protejan contra el cáncer de seno sin predisponer a riesgo de desarrollar neoplasias endometriales.

El argumento único con el cual se utilizan los progestágenos en asociación con los estrógenos en la THS, es para lograr una protección del endometrio contra los efectos mitogénicos de los estrógenos sobre éste, y de esta forma reducir o abolir el riesgo de hiperplasia y/o neoplasia del endometrio. Sin embargo, la utilización de progesterona es la responsable de efectos secundarios como la aparición de sangrado menstrual, sintomatología premenstrual, depresión, irritabilidad, mastalgia y quizás más importante, los progestágenos en cierta medida atenúan los efectos benéficos de los estrógenos sobre el incremento de la síntesis de HDL. Este último efecto no ocurre por ocupación del receptor de progesterona, sino por un efecto de incremento de lipasas hepáticas mediado por andrógenos, que conlleva a un incremento en la degradación de la HDL.

Por esto último es recomendable en los diferentes regímenes de THS utilizar las dosis más bajas posibles de progesterona y por el menor tiempo para conferir protección endometrial.

Existen diferentes protocolos para la administración de THS. La mayoría de ellos conllevan la utilización de estrógenos solos o acompañados de la utilización de progesterona en diferentes modalidades. Algunos combinan los dos anteriores con la utilización de andrógenos y de tibolona, los cuales no serán discutidos en esta presentación.

Los estrógenos administrados de manera cíclica, durante 21 días cada mes, han sido utilizados durante varias décadas. Estos protocolos en general tienen la desventaja de que dejan desprotegida a la usuaria durante 7 días del ciclo (25% de el tiempo) de los efectos benéficos de los estrógenos. Aunque al combinarlos con la utilización secuencial de progestágenos (por 7 a 10 días cada mes), proveen un adecuado control del ciclo menstrual evitando sangrados uterinos anormales (SUA), y dando una adecuada protección endometrial, tienen el inconveniente de asociarse con sintomatología vasomotora y otras manifestaciones de hipoestrogenismo durante los 7 días libres de THS. De otro lado, como en todos los protocolos en que se utilizan progestágenos en forma secuencial, se pueden observar síntomas premenstruales, especialmente en mujeres con antecedentes de síndrome de tensión premenstrual o disfórico de fase lútea (DSMIII). Este protocolo de THS comúnmente llamado “cíclico secuencial” además en el plano teórico, priva a las pacientes de los efectos protectores de los estrógenos sobre la síntesis de HDL y la regulación de la resorción ósea por inhibición de la actividad osteoclástica durante el 25% de tiempo efectivo de la THS. Aunque no existen grandes estudios prospectivos de asignación aleatoria que evidencien las apreciaciones anteriores, desde el punto de vista puramente fisiopatológico la falta de estrógenos durante 7 días de el mes, y su asociación con progestágenos durante otros 7 a 10 días hace que el “up regulation” de receptores homólogos (de sus propios receptores) y heterólogo (de receptores de progesterona) éste abolido durante esos días, y por consiguiente no existe receptividad para estas hormonas en los diferentes órganos blanco.

Los protocolos en los cuales se utilizan los estrógenos de manera continua son diversos. Existe la administración de estrógenos no asociada a progestágenos, reservada exclusivamente para la paciente histerectomizada por diversas causas, con contadas excepciones, denominada estrogenoterapia de suplencia (ETS).

Los protocolos en que se utilizan estrógenos continuamente en asociación con progesterona se pueden clasificar de la siguiente forma:

I. THS continua secuencial (THS-CS): En esta se administran estrógenos durante los 30 días de el mes y se combinan la utilización de progesterona durante 13 días. Esta modalidad

ofrece una adecuada protección endometrial, pero se asocia con los efectos indeseables de la utilización secuencial de progesterona antes descritos.

2. THS continua combinada (THS-CC): En esta se utilizan estrógenos de manera continua durante 30 días y se combina con la utilización de progesterona en dosis bajas durante los mismos 30 días del ciclo. Esta se usa con el argumento de abolir el sangrado menstrual cíclico por privación, y evitar la sintomatología premenstrual asociada a el uso cíclico de progestágenos.

Aunque tiene ventajas como la utilización de dosis totales más bajas de gestágenos durante el ciclo, desafortunadamente durante los primeros 6 meses de terapia se observa con frecuencia SUA en forma de manchados, lo que afecta las tasas de continuidad de la terapia. De otro lado, el grado de protección endometrial en este protocolo no ha sido aún adecuadamente evaluado.

3. THS continua intermitentemente (THS-CI): En esta se utilizan los estrógenos de manera continua, y se combina con la administración de progesterona cada 60 a 90 días durante un período de 13 a 14 días. Esta modalidad se utiliza en pacientes que desean espaciar sus menstruaciones, pero requiere de medidas para la vigilancia endometrial más estrictas, ya que aunque tampoco se ha evaluado de manera precisa el grado de protección endometrial, se teme que éste no sea el ideal.

4. THS continua interrumpida: En esta se utilizan los estrógenos también en forma continua y se asocia a la administración de progestágenos en dosis bajas 3 días sí y 3 días no. Este protocolo, uno de los más recientemente descritos por investigadores canadienses, tiene ventajas teóricas cómo ofrecer la mejor alternativa para una dinámica de receptores estrogénicos y progestacionales adecuada, manteniendo concentraciones satisfactorias de ambos receptores en todo momento en los diferentes órganos blanco. Sin embargo, aunque su eficacia ha sido demostrada en estudios piloto, su seguridad necesita ser evaluada en estudios comparativos con adecuado diseño experimental a más largo plazo.

En términos generales, las modalidades de THS que utilizan la administración continua de estrógenos como lo sostiene el Profesor Malcom Whitehead de el Kings's College de Londres, Reino Unido, obedecen el principio fisiológico fundamental de que los ovarios no detienen su producción esteroidea en ningún momento de el ciclo durante los años de vida reproductiva y esto debe regir también para los diferentes protocolos de THS.

Finalmente, la utilización de los diferentes protocolos de THS se debe siempre basar en evidencias sólidas de investigación bienconducida, rigiéndose estrictamente por los principios de “MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS”.

LECTURAS SUGERIDAS

1. Bush TI, Miller SR. Menopause, hormone therapy and prevention of cardiovascular disease. En: Wallach EE, Zacur HE eds: Reproductive Medicine and Surgery. Mosby 1995; 1019-1027.
2. Byyny RL, Speroff L. A clinical guide for the care of olderwomen. Williams and Wilkins, 1990.
3. Pennisi E. Differing Roles found for estrogen's two receptors. Science. 1997; 277(5331): 1439.
4. Paech K, Webb P, Kuiper GGJM et al. Differential Ligand activation of estrogen receptors ER-alpha and ER-Beta at AP1 sites. Science. 1997; 277(5331): 1508-1510.
5. Casper RF. Modes of sex steroid replacement: Novel concepts. En: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds: reproductive Endocrinology, Surgery and Technology, Vol. 2. Lippincott-Raven, Philadelphia - New York, 1996; 1776-1782.
6. Zacur HA. (Editorial). A balanced view of hormone replacement therapy. The endocrinologist 1991; 1(2): 71-72.