SIMPOSIO TERAPIA DE SUPLENCIA HORMONAL: EVALUACION CRITICA XXI CONGRESO COLOMBIANO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

"UN ESTROGENO NO ES CUALQUIER ESTROGENO"

Conferencista: James Pickar; M.D. F.A.C.O.G.

Durante muchos años se había creído que los estrógenos funcionaban mediante un mecanismo genómico de acción a través de un solo receptor; ahora se sabe que existen por lo menos dos tipos diferentes de receptores (? y ß) para los estrógenos y que éstos funcionan también a través de un mecanismo de acción no genómico el cual genera efectos más rápidamente.

Debe recordarse que los estrógenos no solamente se clasifican en términos de potencia, sino también en términos de superficie.

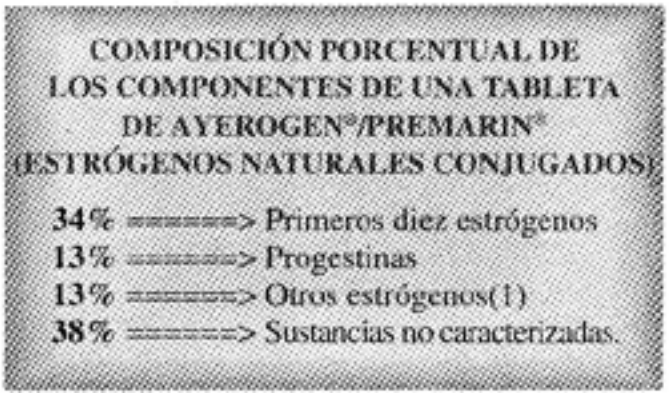
Un estrógeno puede tener efectos diferentes en tejidos diferentes, y dos estrógenos pueden tener el mismo efecto sobre un mismo tejido, pero tener efectos diferentes en otro tejido. El concepto de potencia de los estrógenos se medía anteriormente por el grado de ligazón a su receptor, pero se ha observado que algunos estrógenos que se ligan fuertemente a su receptor son menos potentes que muchos que se ligan con debilidad.

Anteriormente acostumbraba a decirse que "un estrógeno es un estrógeno", sin embargo gracias al desarrollo de la investigación se ha podido demostrar que cada uno de los estrógenos existentes tiene sus características físicas, químicas, farmacocinéticas, mecanismos de acción y beneficios terapéuticos propios; por esta razón se está dando gran importancia a los estrógenos naturales conjugados (ENC) y se está investigando cada vez más sobre su potencia, mecanismos de acción, actividad sobre los diferentes tejidos, etc.

Aunque Ayerogen®/Premarin® (estrógenos naturales conjugados) se lanzó al mercado en 1942 y se continúa elaborando en la misma forma, ha sido nuevamente evaluado en cuanto a su composición, recurriendo a la más alta tecnología disponible cronológicamente (colorimetría simple, colorimetría de columna empaquetada, cromatografía, etc). Inicialmente se creía que una gragea de Ayerogen®/Premarin® estaba compuesta por un solo estrógeno: estrona; posteriormente se afirmó que estaba compuesta por 10 componentes (Tabla 2), pero se ha demostrado recientemente la existencia de más de 200 compuestos, no solamente de estrógenos, sino también de progestinas y otros componentes no identificados aún (Tabla 1).

Es así como se afirma que un 34% de los componentes de una tableta de ENC (Ayerogen®) está conformado por los primeros diez estrógenos identificados inicialmente, 13% progestinas, 13% nuevos estrógenos, además de los diez primeros, y un 38% por sustancias no caracterizadas.

TABLA 1



(1) Se ha identificado un nuevo estrógeno en las grageas de Ayerogen®, el estradieno, el cual constituyen el cuarto estrógeno más abundante en una proporción tres veces mayor que el D 8,9-DHES, y cuya actividad es similara a la de este compuesto, sin embargo estos son estudios preliminares.

Podemos entender mejor la acción de los estrógenos, pues conocemos no solamente sus mecanismos genómicos de acción, sino también su actividad por mecanismos de acción no genómicos.

Conclusiones

1. Estrógenos conjugados es una mezcla compleja de múltiples componentes.

2. La actividad clínica de Estrógenos conjugados está basada en su composición total, no en una porción seleccionada de sus componentes.

3. Los nuevos datos de la composición de Estrógenos conjugados refuerzan su exclusividad y puede ayudar a explicar su seguridad y eficacia.

CONTENIDO DE ESTROGENOS NATURALES CONJUGADOS.

Estrógenos constituyentes

Gráfica 1

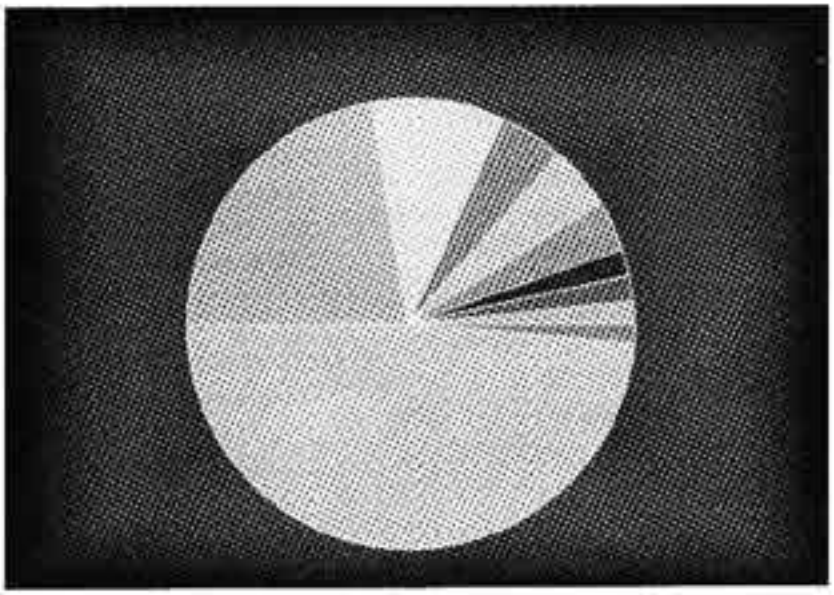


Tabla 2

Equilina
17 α- dihidroequilina
17 β- dihidroequilina
17 α-estradiol
Equilenina
17 α-dihidroequilenina
17 β- dihidroequilenina
D 8,9-dehidroestrona
17 β-estradiol
Estrona

ESTROGENOS NATURALES CONJUGADOS EN LA PREVENCION DE LA CARDIOPATIA CORONARIA

Conferencista: Enrique Melgarejo; M.D. Jefe de Cardiología Clínica Marly. Profesor Asociado de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Past President Colegio Panamericano de Endotelio

Generalidades

Desde que la mujer cambió su estilo de vida y comenzó a competir ha sido sometida a una gran carga de estrés para lo cual no estaba preparada ni protegida, por ello se ha convertido en blanco de la enfermedad coronaria.

Desde 1982 en los EE.UU. la enfermedad coronaria empezó a declinar en los hombres y a tener un incremento alarmante entre las mujeres.

Existen varios postulados que confirman a la menopausia como un factor de riesgo vascular:

• La enfermedad coronaria en la mujer es mucho más agresiva que en el hombre.

• El infarto presenta una tasa de mayor mortalidad en la mujer.

• Los procedimientos para bypass tienen más complicaciones en la mujer.

• El tabaquismo produce menopausia precoz.

Está demostrado que los estrógenos protegen a la mujer del infarto de miocardio durante su vida sexual activa y puede observarse la gran brecha existente en lo que hace referencia a incidencia de infarto entre hombres y mujeres durante este período de la vida; pero cuando la mujer llega a la menopausia pierde la protección brindada por los estrógenos básicamente desde el punto de vista lipídico y se hace más susceptible a los eventos isquémicos coronarios, ya que aumenta el nivel de LDL (nocivo) y se reduce el nivel de HDL, que es protector.

Tabla 3

fundaciones del oxido nitrico

vasodilatacion
inhibicion de la adhesion y agrecion plaquetarias
inhibicion de la proliferacion y migracion de mux culo liso
inhibicion de la endotelia - 1

Endotelio

El problema se origina a nivel del órgano endotelial, el cual al ser agredido por factores de riesgo se vuelve disfuncional y se convierte en el culpable de patologías fatales tales como aterosclerosis, hipertensión, vasoespamo, coagulopatía, sepsis, diabetes, etc. El endotelio genera un gran número de sustancias vasoactivas de las cuales la más importante es el Factor Relajante Derivado del Endotelio (EDRF), que ha sido identificado como óxido nítrico. Este factor posee una acción vasodilatadora que inhibe la agregación plaquetaria, la proliferación y migración de músculo liso y se protege de sustancias que él mismo produce, tal como la endotelina-1, que es la sustancia vasoconstrictora más potente conocida actualmente (Tabla 3).

El óxido nítrico se produce a partir de la L-arginina, la cual por medio de la enzima, NO sintasa constitutiva, (que normalmente se encuentra presente en el endotelio), es calcio dependiente y ejerce su función a través del GMPc. También existe otra enzima, la NO sintasa inducible, cuya expresión genera grandes cantidades de NO que la hacen deletérea; es decir hay dos óxidos nítricos; uno bueno producido normalmente por el endotelio en forma permanente y otro malo producido en determinadas circunstancias, tal como sucede en el shock séptico.

Cuando se produce la disfunción del endotelio, este órgano pierde su capacidad de membrana biológica activa y se transforma en una membrana pasiva permitiendo el paso de moléculas nocivas, tales como la fracción LDL del colesterol al espacio subendotelial; también pierde la capacidad de producción de óxido nítrico al mismo tiempo que incrementa la producción de endotelina-1, que como se mencionó anteriormente es un poderoso vasoconstrictor. Simultáneamente, el endotelio expresa moléculas de adhesión que posteriormente darán origen al síndrome de disfunción endotelial.

Endotelio y aterogénesis

A lo largo de la serie de eventos biomoleculares que dan origen a la formación de la placa ateromatosa, encontramos el evento de oxidación moderada y peroxidación del LDL, que constituye un paso fundamental para la ruptura del ciclo de aterogénesis, susceptible a la intervención de los estrógenos por cuanto éstos poseen un gran potencial antioxidante.

Proceso aterogénico: La fracción LDL del colesterol daña el endotelio y pasa al espacio subendotelial donde es oxidado.

Esto hace que el endotelio exprese moléculas de adhesión permitiendo al monocito adherirse al espacio endotelial y convertirse en macrófago. El LDL oxidado ya no se une a su receptor nativo, sino que se une a otro tipo de receptor llamado "scavenger" o carroñero que a diferencia del receptor normal no sufre el proceso de autorregulación; el ingreso de LDL no se bloquea permitiendo la acumulación de esta molécula, lo que da origen a la célula espumosa que es el inicio de la estría grasa.

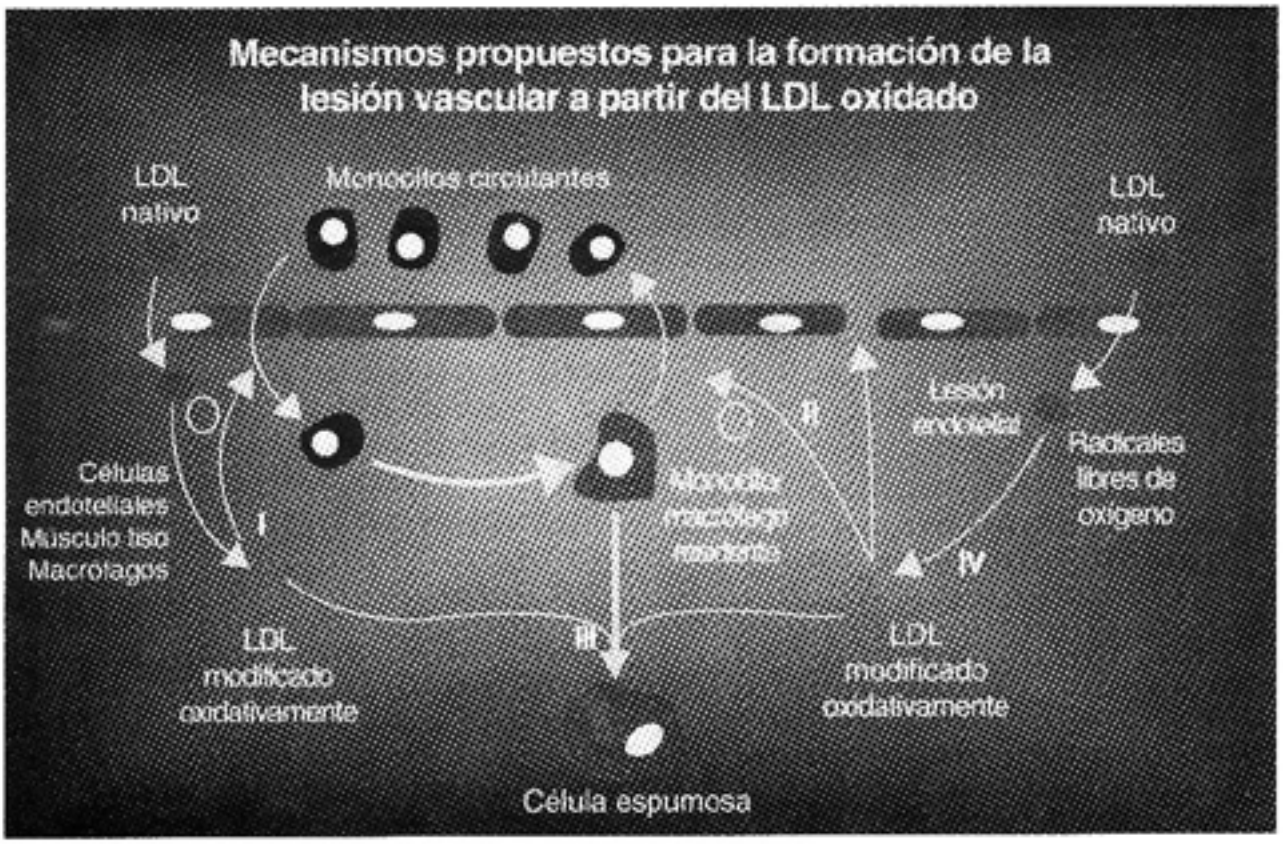
Una vez que la célula espumosa estalla y libera su contenido lipídico forma el núcleo lipídico de la placa, entonces el endotelio induce la migración y proliferación de músculo liso lo cual constituye posteriormente la capa fibrosa de la placa ateroesclerótica. Una vez constituida la placa ateroesclerótica, ésta se puede complicar por acción de las fuerzas de rozamiento o factores humorales, proporcionando una fisura a la placa, en cuyo caso se forma un trombo que es lo que mata al individuo.

Fases intermedias de este proceso se manifiestan clínicamente en forma de eventos isquémicos agudos (muerte súbita, infarto de miocardio, angina inestable). Es lógico comprender que la reducción del colesterol permite una reducción del proceso aterogénico. Se está investigando ampliamente en cómo estabilizar la placa ateroesclerótica para que no se complique y se fracture; ya se sabe que algunas estatinas tienen esta ventaja de prevenir la complicación de la placa.

Si administramos antioxidantes, y logramos inhibir la oxidación de LDL, romperemos la cadena crucial en el proceso aterogénico; de ahí el beneficio de los estrógenos naturales conjugados en la interrupción de este proceso debido a que actúan como poderosos antioxidantes, (función antiaterogénica de los estrógenos).

Es así como los estrógenos a nivel endotelial aumentan la producción de óxido nítrico y prostaciclina (vasodilatadora y antiplaquetaria) y reducen las concentraciones de endotelina, tromboxano A2, así como también reducen la adhesión plaquetaria y la concentración de citoquinas (Tabla 4).

Localmente los estrógenos se ligan al receptor específico a nivel endotelial produciendo un efecto calcioantagonista y actúan sobre los canales de potasio, produciendo un efecto vasodilatador; además ejercen funciones tisulares consistentes en disminución de la proliferación de la neoíntima, disminución en la formación de colágeno y aumento en la formación de vasos colaterales. Los estrógenos poseen efectos antitrombóticos y pro-fibrinolíticos, mediante la reducción de fibrinógeno, reducción PAI (Inhibidor de Activación del Plasminógeno) y reducción de LP(a), recordemos que éste es el puente entre la aterosclerosis y la trombosis. Los estrógenos también generan mejoría de la resistencia a la insulina (síndrome metabólico).



Estrógenos y lipoproteínas

Se ha demostrado con mucho detalle que los estrógenos producen efectos protectores contundentes, generados de su acción sobre las lipo-proteínas como se puede apreciar en la tabla 5.

Tabla 4

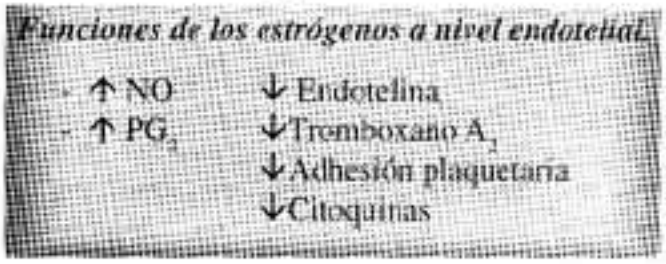
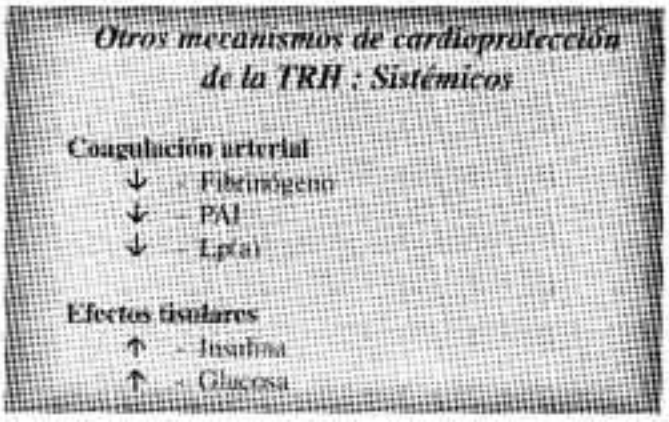
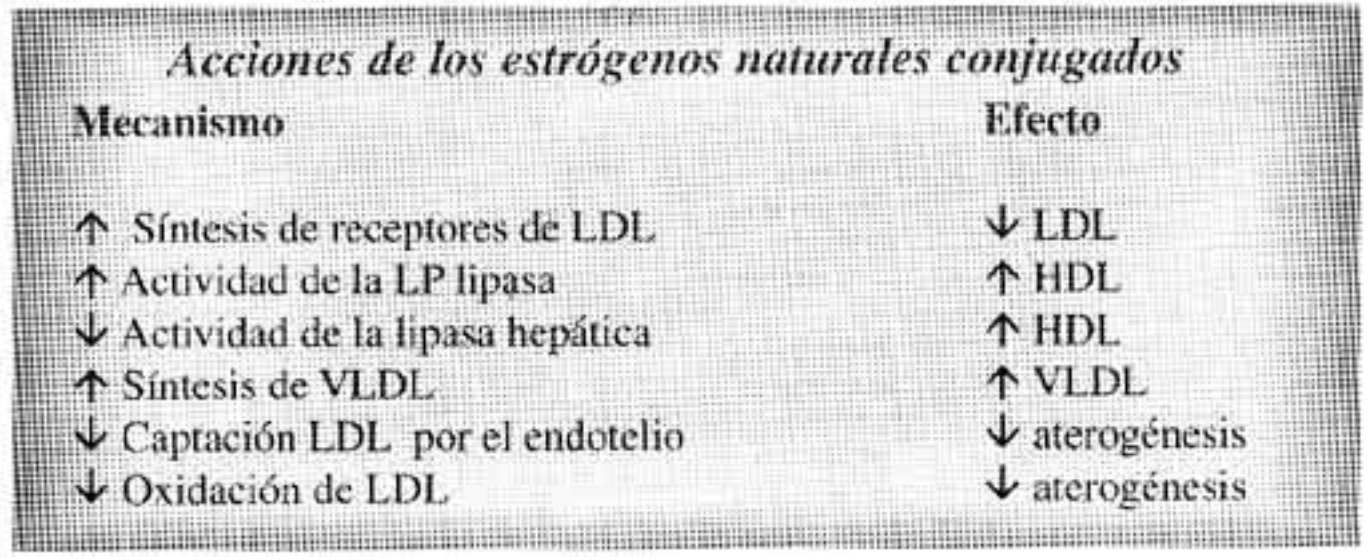


Tabla 5



A diferencia de otros estrógenos, los estrógenos naturales conjugados no sólo son capaces de reducir la fracción LDL (factor nocivo), sino que también aumentan la fracción HDL (factor protector). Con relación a las estatinas se sabe que estos fármacos no producen ningún tipo de modificación sobre la concentración de la Lp(a), en tanto que los estrógenos sí modifican sustancialmente su concentración en sangre, lo que genera un efecto fuertemente positivo, desde el punto de vista de la aparición de trombos en una placa aterosclerótica. Comparativamente los estrógenos y las estatinas demuestran que los primeros reducen los niveles de LDL, no tanto como las estatinas; pero con relación al HDL, las estatinas tienen un efecto mínimo, mientras que los estrógenos tienen una marcada acción sobre el HDL.

En cuanto a la peroxidación del LDL, es bien conocido que los subproductos de peroxidación son reducidos por los estrógenos que químicamente forman los estrógenos naturales conjugados (estrona, 17-ß estradiol, equilina, equilenina, etc.), lo cual refleja la potente acción antioxidante de éstos. En un estudio realizado con células endoteliales cultivadas de porcino, se demostró que al ser sometidas a LDL oxidado, la supervivencia de estas células endoteliales se reducía dramáticamente, pero si eran sometidas a cultivo con estrógenos naturales conjugados, la supervivencia aumentaba. Esto nos indica que los estrógenos, especialmente los naturales conjugados, se traducen en supervivencia de la célula endotelial. En prevención secundaria los estrógenos naturales conjugados también juegan un papel importante. Se ha demostrado que las mujeres que toman estrógenos están más protegidas que el resto de la población. Se llevó a cabo un estudio en mujeres que tuvieron precordialgia por cualquier motivo y se les sometió a arteriografía coronaria. Diez años más tarde, en el grupo de mujeres que presentaron precordialgia pero que no tenían enfermedad coronaria angiográficamente demostrable, no se observó un cambio significativo, en tanto que si se observó una leve tendencia de aumento en la supervivencia de las mujeres que habían utilizado estrógenos naturales conjugados (Tabla 6).



En el grupo de mujeres que se les había diagnosticado enfermedad coronaria, se observó una mejoría superior en las mujeres que estaban tomando estrógenos en comparación con aquellas que no los tomaron; es por ésto que la American Heart Association (AHA) recomienda que a toda mujer con enfermedad coronaria y menopáusica debe dársele la oportunidad de recibir estrógenos naturales conjugados.

Aplicaciones para el tratamiento

Muchos factores de riesgo llevan a enfermedad coronaria y por tanto la terapia estrogénica u hormonal debe ser considerada en la prevención y tratamiento de las mujeres con riesgo cardiovascular, lógicamente es necesario insistir en que deben fumar menos y hacer más ejercicio. Es importante diagnosticar y manejar la hiperlipidemia y la hipertensión; controlar el sobrepeso y la obesidad si existieren, los tratamientos pueden también asociar ácido acetilsalicílico en dosis bajas.

ESTROGENOS NATURALES CONJUGADOS EN LA PREVENCION Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Conferencista: Enrique Ardila; M.D. Profesor visitante, Facultad de Salud UIS. Profesor Asociado de Medicina Interna y Endocrinología, Facultad de Medicina Universidad Nacional

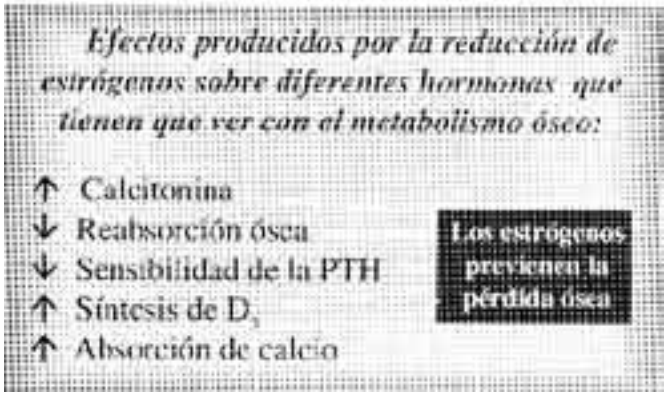
Receptores estrogénicos en el hueso. Existen múltiples artículos sobre experimentos que demuestran que hay varios tipos de células que responden directamente a los estrógenos (receptores estrogénicos en el hueso). (Tabla 7).

Tabla 7

Celulas oseas que responden a los estrogenos
osteoclastos
celulas estromales macrofagos
osteoblastos

También se ha confirmado que las mujeres durante la postmenopausia además de presentar una disminución en la concentración de estrógenos, presentan trastornos en el metabolismo del calcio y eliminan mayor cantidad de calcio por la orina; con este postulado se dio inicio al uso de marcadores de resorción ósea a nivel clínico, siendo el primer marcador la relación calciuria/creatinuria, el cual al estar aumentado nos indica que la paciente está perdiendo hueso y por consiguiente está presentando osteoporosis (Tabla 8).

Tabla 8



Conclusiones

1) La osteoporosis es una enfermedad común y costosa.

2) La densitometría ósea, y potencialmente los marcadores óseos, son importantes en el tratamiento de mujeres en riesgo o con osteoporosis. (Tabla 9).

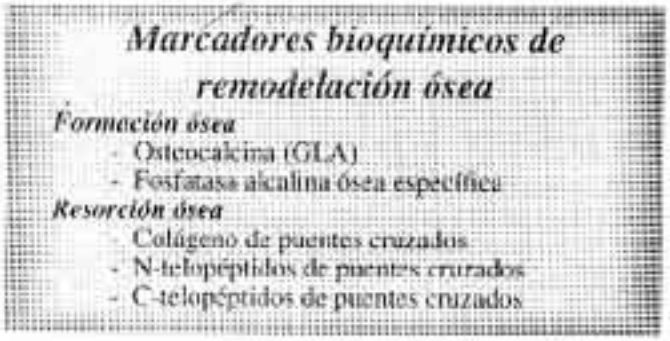
3) La TRE/ TRH, constituyen la piedra angular de la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

4) La TRE/TRH, deben comenzarse tan pronto como sea posible.

5) La TRE/TRH, deben ser continuas.

6) Datos preliminares sugieren que las pacientes ancianas también responden a la TRE/TRH.

Tabla 9



PAPEL DE ESTROGENOS NATURALES CONJUGADOS EN LA PREVENCION DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

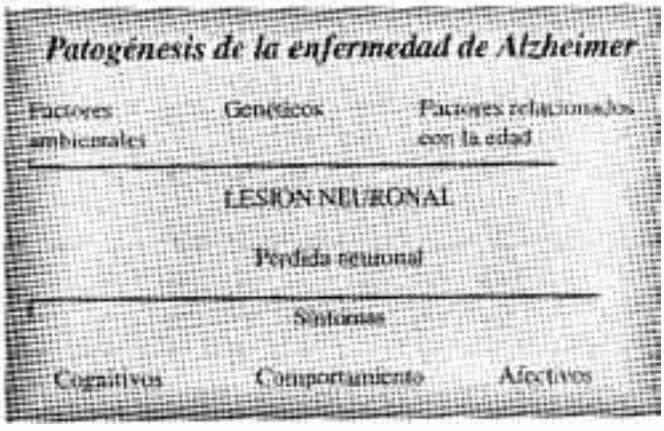
Conferencista: William Onatra; M.D. Profesor Asociado Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad Nacional de Colombia.

Se ha encontrado que en el cerebro existen receptores para estrógenos, progesterona, y testosterona, los cuales se encuentran en el aspecto basal del cerebro. Es necesario comprender cómo es la comunicación neuronal a nivel cerebral, para poder entender cuál es el papel e importancia de los estrógenos, en este tipo de funciones. Se sabe que los estrógenos tienen efecto a nivel hipotalámico, que intervienen en la síntesis protéica, tienen receptores específicos que modulan la MAO, y la serotonina, y mejoran la función neuronal como se verá posteriormente.

Los receptores de estrógenos (? y ?) tienen diferentes sitios a nivel cerebral; p.ej. el receptor ? se encuentra a nivel supraóptico y paraventricular, mientras que los receptores ? se encuentran en la región ventromedial. Debe recordarse que el daño neuronal está dado por los radicales libres, deficiencia de estrógenos, factores genéticos, trauma craneano, isquemia, exceso de cortisol (estrés, depresión), deficiencias nutricionales, y oleadas de calor.

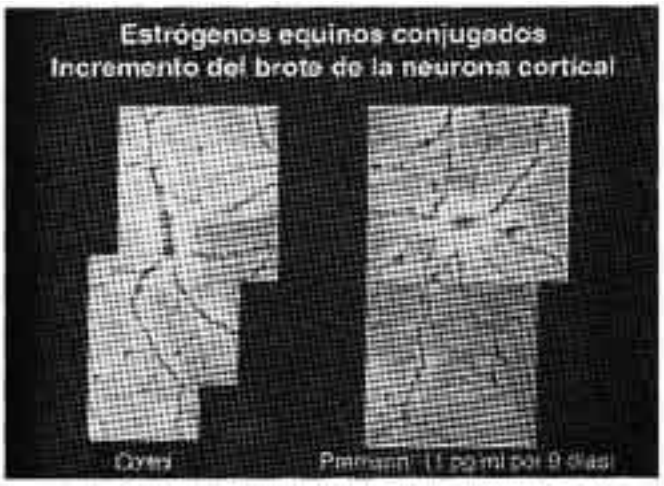
La enfermedad de Alzheimer es un trastorno de origen genético que la padece cerca del 40% de la población mayor de 80 años. Aumenta tanto en hombres como mujeres después de los 65 años y su etiología es multifactorial. Entre las causas que generan la enfermedad de Alzheimer se incluyen factores genéticos, factores medioambientales, factores relacionados con la edad, cuya pérdida neuronal da origen a trastornos en los planos cognitivos, del comportamiento y alteraciones afectivas (Tabla 10).

Tabla 10



Así como a nivel cardiovascular, a nivel cerebral también existe una acción oxidante que es protegida por la acción antioxidante de los estrógenos naturales conjugados. Con los años las neuronas normales van perdiendo sus ramificaciones dendríticas, lo cual explica parte del proceso de envejecimiento a nivel cerebral. Se ha podido demostrar que la administración de estrógenos equinos conjugados mejora dichas ramificaciones, conformando la acción protectora de los estrógenos en la enfermedad de Alzheimer. Si se analiza la sobrevida a nivel neuronal, los factores de crecimiento y la protección de los diferentes estrógenos, se puede apreciar que son los estrógenos equinos conjugados los que dan resultados óptimos (Gráfica 3).

Gráfica 3



La terapia hormonal con estrógenos mejora, no solamente los síntomas ginecológicos, sino también el componente mental, en forma estadísticamente significativa. Epidemiológicamente hay varios estudios en los cuales se demuestra como luego de un período de tratamiento con estrógenos se mejoran los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, pues actúan como protectores en esta entidad patológica.

En resumen se puede decir que:

1) La deficiencia de estrógenos está asociada a la enfermedad de Alzheimer.
2) La terapia hormonal con estrógenos naturales conjugados demora la expresión y progresión de esta enfermedad.
3) Que se encuentra esta deficiencia en alteraciones muy específicas a nivel cerebral.
4) Los estrógenos mejoran la calidad neuronal.
5) La deficiencia de estrógenos está asociada con aceleración del envejecimiento normal del cerebro.
6) Los esteroides sexuales modifican o moderan los neurotransmisores en el S.N.C. explicando los diferentes estados de comportamiento en la vida de la mujer.

Los hallazgos anteriores han sido ampliamente demostrados con los estrógenos naturales conjugados presentes en Ayerogen®/Premarin® y no pueden ser extrapolados a otros estrógenos o preparaciones sintéticas de estrógenos.

Adaptado de la Declaración de la FDA, mayo de 1997.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 1994; 843.
2. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. Lancet 1993; 341: 801.
3. Lindsay R, Cosman F, Nieves J. Estrogen: effects and actions in osteoporosis. Osteoporosis Int. 1993; (suppl 1): S150-S152.
4. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J. 1988; 111: 383.
5. Brunner D, Weisbort J, Meshulam N, et al. Relation of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol percentage to the incidence of definite coronary events: twenty-five year follow-up of the Donolo-Tel Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study. Am J Cardiol 1987; 59: 1271.
6. Bush TL, Fried LP, Barrett-Connor E. Cholesterol, lipoproteins, and coronary heart disease in women. Clin Chem. 1988; 34: B60.
7. NIH consensus development panel on triglycerides, high-density lipoprotein levels as predictors of cardiovascular deaths in women. Circulation. 1993; 153: 2209.
8. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. New Engl J Med 1995; 332: 488.
9. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. JAMA. 1993; 260: 2637-2641.
10. Kampen DL, Sherwin BB. Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. Obstet. Gynecol. 1994; 83: 979-983.
11. Sherwin BB. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 1996; 87: 20S-26S.
12. Paganini-Hill A. Oestrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. Br J Obstet Gynaecol. 1996; 103 (suppl 13): 80-8