ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/abo ut/submissions#authorGuidelines

Esquemas terapéuticos de sustitución hormonal

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa Profesor Adjunto de Medicina Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición

Existe en el mercado una gran variedad de preparados hormonales diseñados por las casas farmacéuticas para ser utilizados como terapia hormonal de reemplazo (THR) en el climaterio. En el futuro cercano se espera que esta diversidad de productos se incremente, lo cual hará aún más dificil tomar una opción terapéutica al médico no especialista. El objetivo de este artículo es describir los tres esquemas terapéuticos más difundidos en el mundo (Figura 1) y caracterizarlos de acuerdo con sus beneficios y eventuales efectos secundarios.

Esquema secuencial discontinuo ("americano")

Es el que se ha utilizado durante mayor tiempo, especialmente en los Estados Unidos de Norteamérica. Consiste en la administración de estrógenos durante 21-25 días de cada mes, adicionando una progestina en los últimos trece días, habitualmente acetato de medroxiprogesterona en dosis de 5-10 mg o su equivalente. Posteriormente se intercala un período de descanso de alrededor de una semana.

Figura 1. Esquemas más utilizados de terapia hormonal de reemplazo en la menopausia. E = estrógeno; P = progestina. (Ver la descripción en el texto.)

ESQUEMA SECUENCIAL DISCONTINUO (AMERICANO)

P 00000000000

ESQUEMA SECUENCIAL CONTINUO (INGLES)

P 000000000000

ESQUEMA COMBINADO CONTINUO

A favor de este esquema está la larga experiencia mundial con su uso, la adecuada protección ósea y cardiovascular que otorga y la supresión de los síntomas climatéricos en un alto porcentaje de las pacientes. Alrededor de un 80% de las pacientes tienen un flujo rojo por privación al finalizar la administración de las tabletas. La aparición de flujos rojos previos a la suspensión de las hormonas debe ser considerada anormal y justifica modificar las dosis o eventualmente estudiar la cavidad endometrial.

Los detractores de este tipo de esquema de sustitución mencionan que no es "fisiológico" suspender la suplementación una semana de cada cuatro, ya que esto significa que al año se deja de administrar terapia durante trece semanas. Además, puede haber reaparición de los síntomas vasomotores durante la suspensión. Sin embargo, es un esquema en el cual todos hemos tenido excelente experiencia y por tanto su uso es actualmente aceptado.

Esquema secuencial continuo ("inglés")

Es un esquema que se está difundiendo cada día más. La diferencia con el anterior radica en que el estrógeno se administra en forma continua los 365 días del año, adicionando una progestina durante trece días cada mes, en dosis de 5-10 mg de acetato de medroxiprogesterona. Habitualmente se da la progestina los primeros trece días del mes para facilitar su administración, pero puede ser dada en cualquier momento del mes, manteniendo siempre esa misma fecha. También se produce flujo rojo en alrededor de un 80% de las pacientes, lo que se debe a la suspensión de la progestina (el endometrio proliferado por el estrógeno y madurado por la progestina descama al suspender esta última).

Tiene dos grandes beneficios en comparación con el esquema americano. En primer lugar, la posibilidad de reaparición de los síntomas vasomotores se minimiza, ya que no existe nunca suspensión del estrógeno. En segundo lugar, el día en que comienza el flujo rojo cada mes permite predecir con bastante grado de certeza el patrón histológico endometrial. Es así como sangrados en el día diez o anteriores se asocian a endometrios predominantemente proliferativos; sangrados en el día once o posteriores, en cambio, se asocian con endometrios predominantemente secretores.

Esquema combinado continuo

Se le utiliza con mucho menor frecuencia. Fue diseñado con

objeto de evitar los flujos rojos. Consiste en la administración de estrógeno y progestina en forma combinada durante los 365 días del año. A diferencia de los anteriores, la dosis de progesterona es menor, habitualmente 2,5-5 mg de acetato de medroxiprogesterona al día. La amenorrea, que se produce en un elevado número de mujeres, se debe a que la adición de progestina desde el inicio de la terapia v mantenida en forma continua, impide la adecuada proliferación endometrial inducida por el estrógeno, lo que conduce a una atrofia endometrial. Sin embargo, hasta un 50% de las pacientes presentan flujo rojo, especialmente tipo goteo, durante los primeros meses, especialmente cuando se utiliza la dosis más baja de progestina. Si el goteo menstrual persiste, lo que es muy molesto para la paciente, se prefiere cambiar a alguno de los dos esquemas de sustitución precedentes. Dado que hay mucho menor experiencia con este esquema, aunque la paciente permanezca en amenorrea, creemos justificado efectuar una ecografía ginecológica, en lo posible transvaginal, para confirmar que el endometrio está atrófico.

¿Utilización de la vía oral o parenteral?

La elección de la vía oral o parenteral en la THR debe basarse en las diferencias de los efectos metabólicos de ambas vías, con especial referencia a los efectos hepáticos de los estrógenos.

En la terapia parenteral, el más usado es el parche dérmico de estradiol, seguido por las inyecciones de depósito y finalmente por las cremas vaginales. En nuestro medio no existen comercialmente pellets subcutáneos, tabletas para ser disueltas en mucosa oral o anillos vaginales.

En nuestra práctica clínica hemos preferido no utilizar la terapia inyectable, dado que no garantiza una liberación sostenida y equilibrada de la hormona y porque muchas veces contiene productos androgénicos asociados al estrógeno, lo que podría ser deletéreo desde el punto de vista del metabolismo lipídico, y asociarse a la aparición de vellos faciales.

Desde el punto de vista del metabolismo óseo, existe más larga experiencia con la terapia oral. Se ha demostrado que la dosis mínima para proteger el hueso es de 0,625 mg/día de estrógenos conjugados. Posteriormente se han establecido las dosis equivalentes de los demás preparados estrogénicos, orales y transdérmicos, que se requieren para proteger la masa ósea (Tabla 1). La vía transdérmica, en dosis de 50 µg de estradiol, ha demostrado ser tan eficaz como los estrógenos orales. El estriol, en la dosis utilizada corrientemente en clínica (2 mg), no determina protección ósea. Se puede obtener protección de la masa ósea, independientemente de la vía de administración, si se aporta un estrógeno adecuado en dosis suficiente.

TABLA 1

DOSIS MINIMA DE ESTROGENO PARA EVITAR LA PERDIDA OSEA EN EL CLIMATERIO

Estrógenos conjugados	0,625 mg
Etinilestradiol	15 µg
Valerato de estradiol	1-2 mg
Estradiol micronizado	1-2 mg
Estradiol transdérmico	50 μg

Respecto a la protección cardiovascular, que es uno de los objetivos primarios de la THR, la situación es muy diferente. Se sabe que parte importante de esta protección se debe al efecto de los estrógenos sobre los lípidos séricos y en parte también a un efecto directo sobre los vasos sanguíneos (vasodilatación, principalmente). La mayoría de los trabajos epidemiológicos publicados, entre los que cabe destacar los de Bush et al., 1987, y Stampfer et al., 1985, se refieren a pacientes tratadas con estrógenos por vía oral, especialmente con estrógenos conjugados y con frecuencia como terapia única, sin la adición de progestina. La adición de una progestina, que se recomienda en la actualidad en toda mujer no histerectomizada que inicie THR, tiene efectos opuestos a los estrógenos, tanto a nivel lipídico como a nivel vascular, lo cual puede que haga variar las cifras de cardioprotección comunicadas en los estudios anteriores.

Es razonable inferir que compuestos estrogénicos diferentes a los estrógenos conjugados, administrados también por vía oral, en dosis suficiente para provocar los efectos lipídicos beneficiosos, se asocien a protección cardiovascular similar a la observada con los estrógenos conjugados. Sin embargo, no puede inferirse lo mismo para la terapia parenteral. No hay estudios epidemiológicos que demuestren que esta vía, y específicamente la transdérmica, se asocie a una reducción del riesgo cardiovascular. La falta de efectos beneficiosos de 50 µg de estradiol transdérmico sobre las lipoproteínas sanguíneas es poco alentadora al respecto. Sin embargo, es probable que el estradiol transdérmico tenga influencia positiva directa a nivel de los vasos sanguíneos, lo cual debiera asociarse a algún grado de protección cardiovascular. Será interesante observar los resultados de estudios que intenten dilucidar el real impacto de la terapia transdérmica sobre el riesgo cardiovascular.

Por lo anterior, preferimos la THR por vía oral cuando su objetivo primario es la protección cardiovascular, como en pacientes hipercolesterolémicas, diabéticas, con antecedentes coronarios familiares, etcétera (Tabla 2). La vía transdérmica, en cambio, debe ser de elección cuando existe intolerancia a la vía oral o cuando se necesita disminuir el impacto hepático de los estrógenos, debido a la presencia de algún trastorno concomitante que pudiera ser empeorado por el uso de estrógenos por vía oral (Tabla 3).

TABLA 2

BENEFICIOS DE LA THR POR VIA ORAL

- Modificación favorable de las lipoproteínas sanguíneas.
- Disminución comprobada del riesgo cardiovascular y de osteoporosis.
- Efectos hepáticos indeseables mínimos o inexistentes a las dosis que se utilizan actualmente.
- 4. Buena tolerancia digestiva en la mayoría de las pacientes
- 5. Costo más reducido
- 6. Mayor experiencia mundial con su uso.

TABLA 3 INDICACIONES PARA LA ELECCION DE LA VIA TRANSDERMICA EN LA THR

- 1. Intolerancia a la vía oral
- 2. Alto riesgo de enfermedad tromboembólica
- Hipertensión arterial inducida o agravada por estrógenos orales
- Hipertrigliceridemia
- 5. Antecedentes de colestasia intrahepática del embarazo

Como corolario, debemos decir que hay consenso en lo inapropiado de utilizar estrógenos sintéticos como etinilestradiol o mestranol en la postmenopausia.

La decisión respecto a la vía oral o parenteral debe ser ajustada a cada paciente sometida a THR, tomando en especial consideración sus riesgos cardiovasculares y los posibles efectos secundarios a nivel hepático, de acuerdo con la existencia de enfermedades concomitantes (ver artículo sobre efecto hepático de los estrógenos).

Respecto a la adición de progestina, ésta debe ser utilizada sólo en pacientes con útero intacto, para evitar el riesgo aumentado de hiperplasia o carcinoma que se ha asociado a la estrogenoterapia pura. Lo ideal es utilizar la progestina menos androgénica, especialmente medroxiprogesterona, en la menor dosis posible que proteja el endometrio. En la paciente histerectomizada no se debe usar progestina asociada a la THR.

Tanto el sistema llamado "americano" como el "inglés" son aceptados universalmente. En nuestra experiencia, estamos utilizando cada día más el segundo, debido a las características ya mencionadas, y en especial por la posibilidad que nos brinda de predecir la histología endometrial de acuerdo al patrón de sangrado, y asimismo dosificar con más seguridad la progesterona.

No existe consenso respecto a la duración total del tratamiento. Algunos preconizan una terapia de al menos diez años y otros una terapia de por vida, a menos que aparezca algún factor que contraindique su uso.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

- Ettinger B. Optimal use of postmenopausal replacement therapy. Obstet Gynecol 1988; 72:31S-36S.
- Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead MI. A simple method for determing the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. N Engl J Med 1986; 315:930-4.
- Lindsay R, Hart DM, MacLean A et al. Bone loss during oestriol therapy in postmenopausal women. Maturitas 1979; 1:279-85.
- Bewtra C, Kable WT, Gallagher JC. Endometrial histology and bleeding patterns in menopausal women treated with estrogen and continuous cyclic progestin. J Rep Med 1988; 33:205-208.
- Weiss NS, Ure CL, Ballard JH et al. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. N Engl J Med 1980; 3003:1195-8.
- Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol 1984; 63:759-63.