



Posición actual sobre el uso de estrógenos en la mujer durante el climaterio

Arturo Zárate,^a Marcelino Hernández-Valencia,^a Renata Saucedo,^a Lourdes Basurto,^a Leticia Manuel Apolinar^a

Current position about the use of estrogen therapy in women during the climacteric period

The hormonal therapy should begin only in order to control the symptoms of the climacteric in women; its use is not recommended to prevent other types of affections associated to the posmenopause, because, despite some other recognizable benefits have been described, many of them have not been demonstrated. Before beginning the treatment of hormonal therapy, it is recommended to analyze the risk factors for heart attack or other cardiovascular diseases, and also estimate risk for osteoporosis and breast cancer. Diverse presentations and ways of administration of the hormonal therapy have been used, with which outcome have been obtained that vary in connection with predominant symptoms. Recently, the introduction of the concept based on the combined use of an estrogen associated to selective estrogen receptor modulator (SERM), the tissue selective estrogen complex (TSEC), allows a better clinical profile for the patient. With this combination it is obtained endometrial protection and positive action about the changes that the menopause produces. The decision to continue the hormonal therapy should be individualized, based on the severity of the symptoms and recurrence, considering the risk-benefit foreseen with the woman in the clinic.

Key words

menopause

estrogens

hormone replacement therapy

Palabras clave

menopausia

estrógenos

terapia de reemplazo hormonal

La terapia hormonal en la posmenopausia ha demostrado su utilidad para aliviar los bochornos, el insomnio, los trastornos psicoafectivos y la actividad sexual mediante el aumento en la lubricación vaginal, la excitación y el orgasmo.¹ También se ha observado mejoría en la hidratación y elasticidad de la piel y las mucosas.² Por lo tanto, se debe iniciar solo para controlar los síntomas del climaterio y no está recomendada para prevenir otros trastornos relacionados con la posmenopausia, aunque se han descrito otros beneficios aparentes en la mujer que utiliza terapia hormonal, muchos de los cuales no han sido demostrados.³

Antes de iniciar la terapia hormonal, se recomienda analizar los factores de riesgo para infarto, enfermedad cardiovascular, osteoporosis y cáncer de mama. Existen diversas presentaciones y vías de administración de la terapia hormonal, con las cuales se han obtenido respuestas según los síntomas predominantes. Recientemente, el uso combinado de un estrógeno y un modulador selectivo del receptor de estrógenos, el complejo estrogénico selectivo de tejidos (*tissue selective estrogen complex*, TSEC), permite un mejor perfil clínico para la paciente. Con esta combinación se obtiene una protección endometrial y una acción positiva sobre los cambios que produce la menopausia. La decisión para continuar la terapia hormonal debe individualizarse con base en la severidad y recurrencia de los síntomas y el riesgo-beneficio previsto con la mujer en el consultorio.

Dos décadas atrás, la recomendación era utilizar terapia hormonal por largo tiempo para tratar los síntomas climatéricos y prevenir la enfermedad del corazón, pero en el 2002 esta práctica se detuvo abruptamente cuando el estudio *Women's Health Initiative* demostró que la terapia hormonal puede incrementar el riesgo de enfermedad cardíaca en lugar de prevenirla. En 2004 se aclaró que el uso de estrógenos combinados con progesterona en mujeres con útero era la causa de que este riesgo se incrementara al igual que el del cáncer de mama, ya que en el brazo de estudio que continuó con el uso de estrógenos solos no se observó incremento en el riesgo.^{4,5}

Antes de iniciar la terapia hormonal, la *North American Menopause Society* recomienda considerar los factores de riesgo y la edad de la paciente, además de realizar los exámenes específicos, preferentemente dentro de los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento.⁶

La terapia hormonal debe emplearse lo más temprano posible a la presentación de la menopausia, durante cinco años; después de este periodo debe revalorarse la continuidad, ya que no se ha determinado el tiempo ideal recomendado. Se ha establecido que este lapso es una ventana de tiempo en la cual se obtiene el beneficio a largo plazo aún después de suspender el

Resumen

La terapia hormonal solo debe iniciarse con la finalidad de controlar los síntomas del climaterio y no está recomendada para prevenir otros trastornos relacionados con la posmenopausia, porque aun cuando se han descrito otros beneficios aparentes en la mujer que la utiliza, muchos no han sido demostrados. Antes de iniciarla, se recomienda analizar los factores individuales de riesgo para infarto, enfermedad cardiovascular, osteoporosis y cáncer de mama. Existen diversas presentaciones y vías de administración de la terapia hormonal, con las cuales se han obtenido respuestas que varían en relación con los síntomas predominantes. Se ha descrito que con las vías

transdérmica y vaginal hay menos riesgo de desarrollo de coagulopatías e infartos, incluso se sugiere emplearlas siempre que sea posible. Recientemente, la introducción del uso combinado de un estrógeno y un modulador selectivo del receptor de estrógenos, el complejo estrogénico selectivo de tejidos, permite un mejor perfil clínico benéfico para la paciente. Con esta combinación se obtiene una protección endometrial y una acción positiva sobre los cambios que produce la menopausia. La decisión para continuar la terapia hormonal debe individualizarse con base en la severidad y recurrencia de los síntomas y el riesgo-beneficio previsto con la mujer en el consultorio.

tratamiento. La terapia hormonal no debe iniciarse en mujeres mayores de 60 años que presentaron la menopausia a la edad promedio habitual y que nunca han usado esta modalidad terapéutica, sobre todo si tienen elevado riesgo para infarto, enfermedad cardiovascular o cáncer de mama.⁷

En las mujeres con menopausia prematura o con falla ovárica primaria se ha descrito un bajo riesgo de cáncer de mama, pero inicio temprano de osteoporosis y enfermedad cardiovascular, sin embargo, no hay datos claros de si la terapia con estrógenos solos o combinados con progesterona afectan la morbilidad o mortalidad por estas condiciones. Por lo tanto, es seguro usar la terapia hormonal en mujeres hasta la edad promedio de la menopausia natural. Por otro lado, se pueden requerir mayores dosis a las recomendadas para mejorar los síntomas ocasionados por la menopausia.⁸

Recurrencia de los síntomas

Los síntomas vasomotores pueden recurrir en 50 % de los casos cuando la terapia hormonal es descontinuada, independientemente de la edad y duración del uso. La recomendación de la duración es diferente para los estrógenos combinados con progesterona en las mujeres con útero y en las que tienen histerectomía. La decisión de continuar el tratamiento debe individualizarse conforme a la severidad y recurrencia de los síntomas, el riesgo-beneficio y los cuidados previstos.⁹

Definición de estrógeno

En 1923, Allen y Doisy desarrollaron un método biológico para detectar la actividad y potencia estrogénica en los extractos biológicos (tejidos y líquidos). De tal forma, se definió como estrógeno a toda sus-

tancia que al ser inyectada producía una cornificación vaginal fácilmente visible con el microscopio y cuyo grado podía cuantificarse. Este método se ha modificado con el tiempo, pero se sigue utilizando para medir la potencia estrogénica de cualquier extracto animal o vegetal o de un producto sintético. En otras palabras, el término estrógeno es estrictamente biológico sin importar la estructura química de la sustancia, aunque se reconozca cierta correspondencia entre el efecto y la estructura.¹⁰

Se han obtenido compuestos estrogénicos no esteroideos de plantas o mediante síntesis química, cuya estructura química les permite acoplarse al receptor celular y transmitir el mensaje biológico.^{11,12} También conviene tener en cuenta que la calificación de un esteroide sexual como “natural” se aplica cuando éste procede naturalmente de un organismo humano (no de otra especie zoológica ni vegetal). Asimismo, los adjetivos sintético y semisintético se refieren a los productos que se generan en el laboratorio mediante procesos químicos especializados, por ejemplo, el etinilestradiol, el mestranol, las progestinas, la tibolona, los estrógenos conjugados, el raloxifeno y el tamoxifeno.¹³

En general, las vías de administración de la terapia hormonal son la oral y la parenteral, y esta a su vez comprende las variedades nasal, subcutánea, transdérmica, intramuscular y vaginal. La vía parenteral evita el paso del fármaco por la pared intestinal y el hígado, lo cual representa ventajas y desventajas. En consecuencia, los efectos metabólicos, vasculares y celulares guardan una relación con la ruta de administración y la decisión del uso de un determinado tipo de tratamiento.

Experiencia con la terapia hormonal

- *Estrógenos naturales orales:* su efecto se ha demostrado en todos los tejidos, especialmente en el cerebro, lo cual causa modificaciones en la función

neuronal y los neurotransmisores, por lo que los síntomas del climaterio disminuyen desde los dos meses de tratamiento con una dosis de 0.625 mg/día. Incluso, la utilización de una microdosis (0.312 mg/día) incrementa significativamente la producción de betaendorfina y serotonina y disminuye la noradrenalina a los seis meses de tratamiento, lo que se expresa en una mejoría importante de los síntomas psicoemocionales. También se ha demostrado el efecto significativo sobre la presión arterial media, lo que puede tener ventajas en las pacientes con hipertensión crónica estable.¹⁴

- *Esteroides sintéticos*: se obtienen en el laboratorio mediante procesos químicos especializados, por lo que están desprovistos de acción biológica, pero los metabolitos que resultan del proceso bioquímico en el tejido efector les confieren la actividad estrogénica, androgénica y progestacional. La molécula representativa de esta vía es la tibolona, cuyo efecto está determinado por el tipo de tejido y los metabolitos que se forman. La tibolona se absorbe en el intestino y alcanza su máxima concentración en la sangre a las cuatro horas, posteriormente se metaboliza en el hígado y se elimina a través de la orina y las heces, por lo que tiene una vida media de depuración de aproximadamente 48 horas. La dosis de 2.5 mg diarios mejora los síntomas a partir de los dos meses del tratamiento y disminuye la glucosilación de las gonadotropinas, sin embargo, la concentración de estas no se modifica.¹⁵ Se han demostrado otros efectos benéficos sobre el perfil de los lípidos y la globulina fijadora de las hormonas sexuales.

- *Parche transdérmico*: en el abdomen se coloca un parche transdérmico de 17β-estradiol, que se cambia cada cuatro días para obtener una dosis constante de 50 mg/día.

Se ha descrito que por esta vía, los estrógenos disminuyen las interleucinas y las gonadotropinas a los tres meses de tratamiento, así como los síntomas del climaterio. Además, se ha descrito que disminuyen los niveles de la insulina-cortisol y de las lipoproteínas desde los tres meses de tratamiento, sin modificación del índice de masa corporal ni de los niveles circulantes de leptina. La diferencia con otras vías de administración es que puede haber manifestaciones inmunes atribuibles a las dosis de estradiol que se requieren, altas comparadas con las dosis que se administran por la vía transdérmica.¹⁶

- *Hormonales de aplicación nasal*: el procedimiento consiste en la aspersión en cada narina una vez al día, con evaluación mensual de los cambios hormonales y de los niveles de gonadotropinas. En la vía nasal se ha empleado la administración de 17β-estradiol en forma de ciclodextrinas, con una dosis de 300 mg, lo que permite una óptima absorción por la mucosa nasal y asegura un paso inmediato a la circulación.

Al hacer una valoración con la escala de Greene, la intensidad y número de los síntomas disminuyen a los tres meses de tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa.¹⁷

- *Vía vaginal*: se utiliza cuando los síntomas climaterios son mínimos pero existe sintomatología genital por resequeidad vaginal. Se emplean 0.625 mg de estrógenos conjugados en presentación de crema, cada tres a siete días, lo que ha demostrado mejoría en la calidad del tejido vaginal por la proliferación de las capas intermedia y superficial del epitelio vaginal. Estos cambios se pueden observar desde el primer mes del tratamiento, incluso, se ha demostrado modificación en las concentraciones de las gonadotropinas, aunque en forma leve ya que la absorción sistémica por esta vía no tiene la misma calidad que por la oral.¹⁸

Complejos estrogénicos selectivos de tejidos

Los estrógenos solos se han empleado para inhibir los síntomas que ocurren en la menopausia. La agregación de una progestina tiene la finalidad de revertir los efectos endometriales adversos como la hiperplasia y el cáncer, sin embargo, las progestinas también se han relacionado con aumento en el riesgo de cáncer de mama. Por lo anterior, existe controversia en relación con el riesgo-beneficio con el uso de la terapia hormonal. Afortunadamente, los TSEC, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, parecen ser los más adecuados para dirimir esta controversia. Sin embargo, los moduladores selectivos del receptor de estrógenos no actúan sobre la inestabilidad vasomotora y no cubren todas las necesidades terapéuticas. De ahí que el uso combinado de un estrógeno y el TSEC permite un mejor perfil clínico benéfico para la paciente. Con esta combinación se obtiene una protección endometrial y la acción sobre los cambios que produce la menopausia, como la prevención de la pérdida ósea y de los bochornos y la reducción de los lípidos, sin el estímulo endometrial. Un ejemplo de esta combinación en forma tradicional es el uso del raloxifeno con estrógenos conjugados; recientemente se presenta una combinación en una sola tableta de bazedoxifeno con estrógenos conjugados, por lo que el TSEC puede ser considerado una opción de primera línea para tratar los efectos de la menopausia.¹⁹

Conclusiones

Actualmente se acepta que la terapia hormonal debe emplearse en mujeres con menopausia reciente, preferentemente con edad inferior a los 50 años, para tratar solo los síntomas relacionados con el hipoestro-

genismo:²⁰ bochornos, inestabilidad emocional, reseca de la piel y de las mucosas. Si la mujer no tiene útero, debe utilizarse estrógenos solos y cuando tiene útero se debe agregar un progestágeno para inducir sangrados cíclicos y evitar el riesgo de cáncer endometrial.

Se ha descrito que existe menos riesgo si se utiliza la terapia hormonal vía transdérmica o vaginal (siempre que sea posible), por su bajo riesgo para el desarrollo de coagulopatías e infartos.

Hay países donde es popular usar tibolona, ya que actúa en forma diferencial en cada tejido y alivia

rápidamente los síntomas, sin efecto sobre la glándula mamaria y con muy débil acción sobre el útero. Cuando hay riesgo por estímulo sobre algún tejido se puede emplear la combinación de un antiestrógeno con el TSEC.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aUnidad de Investigación en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Arturo Zárate
Teléfono: (55) 5272 6211, (55) 5588 7521
Correo electrónico: zarate@att.net.mx

Referencias

- Hansen LB, Portman D. Hormone therapy update. Current recommendations for menopausal symptoms. *US Pharm*. 2006;31(9):86-9.
- Hernández-Valencia M, Córdova N, Vargas A, Basurto L, Saucedo R, Vargas C, et al. Symptomatic changes in postmenopause with different methods of hormonal therapy. *Open J Prev Med*. 2011;1(2):20-4.
- Zárate A, Hernández-Valencia M. Terapia de reemplazo hormonal en menopáusicas tratadas por cáncer mamario. *Rev Med Inst Mexicano Seguro Soc*. 2002;40(5):369-71.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
- North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
- Reimer A, Johnson L. Atrophic vaginitis: signs, symptoms, and better outcomes. *Nurse Pract*. 2011;36(1):22-8.
- Zárate A, Saucedo R, Hernández-Valencia M. El lugar de la terapia de reemplazo hormonal para la mujer menopáusica en la actualidad. *Acta Med Grupo Ángeles*. 2004;2(2):129-30.
- Hernández-Valencia M, Córdova N, Basurto L, Saucedo R, Vargas C, Vargas A, et al. Frecuencia de los síntomas del síndrome climatérico. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(4):232-7.
- Medina M, Calzada L, Loustaunau E, Torres R, Zárate A. Receptores de estradiol y progesterona en el carcinoma mamario. *Arch Invest Med*. 1987;18(3):235-40.
- Medina M, Torres R, Loustaunau E, Calzada L, Chávez J, Zárate A. Cuantificación de receptores de estradiol y progesterona en el cáncer de mama para la elección del tratamiento. *Ginecol Obst Mex*. 1987;55:261-5.
- Shoham Z, Schachter M. Estrogen biosynthesis-regulation, action, remote effects, and value of monitoring in ovarian stimulation cycles. *Fertil Steril*. 1996;65(4):687-701.
- Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med*. 2002;346(5):340-52.
- Zárate A, Fonseca E, Ochoa R, Basurto L, Hernández M. Low-dose conjugated equine estrogens elevate circulating neurotransmitters and improve the psychological well-being of menopausal women. *Fertil Steril*. 2002;77(5):952-5.
- Zárate A, Hernández-Valencia M, Saucedo R. Lugar de la tibolona en la terapia de reemplazo hormonal en la postmenopausia. *Acta Med Grupo Ángeles*. 2004;2(3):193-5.
- Galván RE, Saucedo R, Hernández-Valencia M, Mora C, Basurto L, Zárate A. Efecto del reemplazo hormonal transdérmico en la postmenopausia sobre el índice de masa corporal y la concentración de leptina. *Acta Med Grupo Ángeles*. 2004;2(3):147-9.
- Hernández-Valencia M, Ángeles L, Saucedo R, Mora C, Zárate A. Efectividad del estradiol por vía nasal como terapia de reemplazo hormonal. *Acta Med Grupo Ángeles*. 2003;1(2):80-3.
- Smith AL, Wein AJ. Estrogen replacement therapy for the treatment of postmenopausal genitourinary tract dysfunction. *Discov Med*. 2010;10(55):500-10.
- Komm BS, Mirkin S. Incorporating bazedoxifene/conjugated estrogens into the current paradigm of menopausal therapy. *Int J Womens Health*. 2012;4:129-40.
- Hernández-Valencia M, Córdova N, Vargas A, Basurto L, Saucedo R, Vargas C, et al. Symptomatic changes in postmenopause with different methods of hormonal therapy. *Open J Prev Med*. 2011;1(2):20-4.