

USAR O NO USAR PROGESTAGENOS EN ESTROGENOTERAPIA PROLONGADA EN LA POST MENOPAUSIA. CONCENSO DE LA EXPERIENCIA INTERNACIONAL

Profesor Samoel Soihet, M.D.*

RESUMEN

Estrogenoterapia de reemplazo en el climaterio ya llega a los 55 años de su uso, y en la última década se habla del riesgo del cáncer endometrial, que algunos investigadores creen que es debido a la sobredosis o que las pacientes ya eran portadoras de lesiones no diagnosticadas desde antes de recibir los estrógenos. Se introdujo el uso de la Progesterona como protección del riesgo. Si bien es cierto que contrarrestan a los receptores endometriales, aumentan el riesgo de la mujer por el bloqueo de la acción cardio protectora al alterar el metabolismo del colesterol de alta densidad y de los carbohidratos, así como la descalcificación ósea. Es totalmente innecesario en las histerectomizadas y no protege el tejido mamario.

Ante esta controversia, se reunió un Comité Internacional de especialistas en el campo de la menopausia y se concluyó que los progestágenos no son necesarios para el tratamiento combinado en el climaterio y que pueden causar problemas mayores que no administrarlas.

Cada médico debe usar el estrógeno en forma simple o con progestágenos, según el caso, de manera individual, hasta que se obtengan mayores informes de las investigaciones sobre el beneficio y los riesgos.

SUMMARY

Replacement estrogen therapy for climateric women has already reached 55 years. In the last decade has been said of endometrial cancer risk due the estrogens. Some investigators believe that was due to overdosis, or patients had already initial endometrial lesions not diagnosed, prior to treatment. It was advised the protection of such risk the use of progestagens to neutralize the endometrial estrogen receptors against endometrial cancer. This fact will encrease the risk of cardiovascular disease by blocking the cardioprotection action by changing the metabolism of lipids and carbohydrate and also calcium of the bone getting to osteoporosis. It is unnecessary the use in hysterectomized women and doesnt protect the mammary gland against cancer.

With this controversy, an international committee of specialists in this field, had reach several statements: that progesterone is not necessary to combine with estrogen in menopause, and may cause problems when prescribed. Each case must be prescribed acordingly and treated individualy well monitored till the future will bring more information about the benefits and the risks.

En el año 1935 se comenzó administrar estrógenos en las mujeres post menopáusicas; mi experiencia personal data desde 1960 (1, 4) con la administración de varios tipos de estrógenos. Posteriormente algunos investigadores de Boston (2, 3) publicaron el riesgo de la estrogenoterapia prolongada con el incremento de cáncer endometrial hasta 6 veces más que las no usuarias de la hormona. Nosotros demostramos dos puntos muy importantes: 1. Que los casos descritos, habían recibido muy altas dosis de estrógenos produciendo una sobre estimulación. 2. Que los estudios anátomo patológicos eran lesiones equívocas o estadíos iniciales, por hiperestimulación o por coincidencia a la administración en pacientes no biopsiados antes de comenzar la terapia, puesto que en seis meses o menos que iniciaban un sangrado anormal y sometidos a un legrado, era improbable que la estrógeno terapia sería la responsable de la cancerogenesis (5, 6).

Ante esta controversia internacional surgieron investigadores que recomendaron el uso de progestágenos en alterna con los estrógenos con el objeto de proteger el endometrio (7, 8). De otro lado, nosotros recomendamos que la administración debería ser adecuada e individual a los efectos y resultados. Dosis pequeñas, controles periódicos, evitar mastálgia que es el signo de sobredosificación, dar dosis alternada en los días del mes que a la larga es mucho menor que la producción estrogénica natural durante la vida reproductiva a la senectud.

La adición de progestagenos a la estrogeno-terapia prolongada del climaterio considerada necesario para disminuir el riesgo del cáncer de endometrio, nos ha llevado a preocuparnos por algunos efectos metabólicos adversos, como alteraciones en las lipoproteínas, en la intolerancia de carbohidratos que estan muy ligados a la acción cardioprotectora de los estrógenos, solo en ausencia de los progestágenos. Tampoco no ayuda, hasta reduce la acción protectora de la descalcificación ósea del estrógeno.

* Clínica Ricardo Palma, Lima—Perú.

Hacen algunos años, los cálculos epidemiológicos sobre los beneficios y los riesgos del uso de estrógenos eran solo estadística epidemiológica (9).

Recientes estudios demuestran que en los E.E.UU. de Norte América la mortalidad en mujeres entre los 65 a 75 años ha disminuido en 328 por cien mil usuarias de estrógenos por el beneficio que reciben en el control de la isquemia cardíaca de los cuales se salvaron 284 vidas. Ello pues, sugiere que la estrogenoterapia prolongada tiene un efecto protector cardiovascular y ello de por sí solo es una buena indicación para su administración (9, 10).

Existen múltiples estudios publicados que la elevación del colesterol con lipoproteína de alta densidad (HDL-C) con la administración de estrógenos es el factor cardioprotector, pero si se administra progestágenos, atenúa este efecto protector, y por lo tanto disminuye el número de vidas que se pudieron salvar por la enfermedad isquémica cardíaca que en los estudios, fueron de 284 a 184 y de 49 a 32 accidentes cerebrales por cada cien mil estrógeno usuarias, (8, 11) con progestágenos.

Por otra parte, existen otros factores directos e indirectos del estrógeno sobre las arterias de gran importancia sobre los receptores estrogénicos que pueden estar bloqueados por los progestágenos (10, 11). Debido a las diferentes opiniones sobre dar o no dar progestágenos con la estrógeno terapia prolongada en el mes de Setiembre de 1988, en la ciudad de Naples, Florida, USA expertos en las ciencias básicas y en la clínica sobre el uso de las progesteronas y después de un amplio debate y se llegó a la conclusión que cada clínico deberá decidir por sí mismo la terapéutica individual en cada caso. Se escribió una declaración conjunta para que los ginecólogos y todo médico que se interese en la terapéutica del climaterio sepa de manera adecuada y con la seguridad de "primum non nosere" administrar las hormonas con un conocimiento moderno y seguro.

Cuando un médico decide administrar estrógenos a la mujer que está en la menopausia, ella deberá ser informada de las consecuencias que sufrirá si no recibe una terapia adecuada y se le debe recomendar la oportunidad de recibir estrógenos. También debe saber que no todas las mujeres en esta etapa aceptan recibir estrógenos, pues algunos lo aceptan y otros lo rechazan. Todos los científicos interesados en este campo, de manera general, aceptan que hay suficiente evidencia que los estrógenos tienen acción cardioprotectora cuando se administran solos.

Definitivamente no existe ningún riesgo de cáncer uterino si la mujer ha sido hysterectomizada, como no ha sido significativo en climatericas que recibieron placebo comparando con dosis mínimas, menores que las producidas de manera natural antes de instalarse el climaterio.

Con respecto a la administración combinada de progestágenos, se admite que no es necesario su administración en hysterectomizadas. Definitivamente, si aceptamos que la progesterona tiene acción antagónica sobre los efectos estrogénicos sobre el endometrio. En ciertos casos, puede usarse como terapéutica individual solamente. Se ha reportado que el progestágeno tiene acción sobre el comportamiento psicológico y que algunas se vuelven intolerantes a su uso, y solo deben recibir estrógenos en dosis mínimas, adecuadas y bien controladas. Hasta hace poco tiempo, la promoción comercial y periodística, así como en revistas populares para la mujer, la información de administración de estrógeno-progesterona combinados era una buena opción, lo cual no es real por los informes de investigación sobre los efectos sobre el metabolismo del colesterol y sobre todo del calcio óseo. Estos informes, aunque recientes, necesitan mas datos para su confirmación definitiva. Con la administración secuencial de estas dos hormonas, muchas veces causan menstruaciones inducidas que suelen ser muy profusas.

La acción del progestágeno sobre las mamas, se llegó a la conclusión que no hay suficiente evidencia de la acción protectora sobre el tejido mamario contra el cáncer de la mama. Si se acepta, y hay evidencia, que los progestágenos protegen al tejido mamario de los cambios benignos en la glándula en la premenopausia y en la perimenopausia.

La progesterona actúa al inicio cuando se utiliza solamente como tal en corto plazo reducir la pérdida ósea: descalcificación. Pero cuando se administra conjuntamente con estrógeno de reemplazo, no solo que no actúa, sino que antagoniza la acción protectora del estrógeno sobre el tejido óseo, demostrado por la incidencia de fracturas como en aquellas mujeres que no reciben estrógeno terapia alguna.

El aspecto de protección cardiovascular, estudios epidemiológicos demostraron que los estrógenos elevan el HDL-C y cuando se administran progestágenos, disminuyen la concentración de HDL-C, y no debe ser administrado. Estan en proceso múltiples trabajos de investigación sobre el mecanismo del progestágeno que inhibe otras acciones benéficas de los estrógenos en la protección cardiovascular.

Todos los informes colectados en la reunión del grupo internacional de investigadores arriba mencionados son sus experiencias, que de ninguna manera es una pauta definitiva del manejo de los pacientes climatericos. Cada médico debe tratar a su paciente de manera individual y ella deberá comprometerse a concurrir a su control de acuerdo a la indicación, de lo contrario no deberá ser elegida como candidata para el tratamiento hormonoterápico de reemplazo. Además, este informe deberá considerarse como un verdadero reto para hallar la verdad en el beneficio y en el riesgo, si lo hay.

BIBLIOGRAFIA

Soihet S., Ten years follow up in post menopause women with continuous estrogen therapy. *Proceedings VII World Congress in Obstetrics and Gynecology*. Moscow 1971.
Mack T.M. et al., Estrogen and endometrial cancer in a retirement community. *N Engl J Med* 294: 1262, 1976.
Zeit H.K., Finkle W.D., Increase risk in endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Eng J Med* 293: 1167, 1975.
Soihet S., Estrogeno terapia prolongada en post menopausicas y carcinoma de endometrio: 20 años de seguimiento. *Ginec y Obst* 28: 33, 1983 Lima.
Stampfer M.J. et al, A prospective study of post menopausal estrogen therapy and coronary heart disease *N. Engl J Med* 313: 1044, 1985.
Henderson B.E., Estrogen replacement therapy and protection

from acute myocardial infarction *Am J Obstet Gynecol* 159: 312 1988.
7. Henderson B.E. et al, Estrogen use and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 154: 1181, 1986.
8. Henderson B.E. et al, Re-evaluating the role of progesterone therapy after the menopause *Fert Steril* 49 (Suppl 5): 98 1988.
9. Whitehead M., Lobo R.A., Prostagin use in postmenopausal women. *Lancet* 2: 1243, 1988.
10. Resnick R.K. et al, The effect of progesterone on estrogen induced uterine blood flow *Am J Obstet Gynecol* 128: 251, 1977.
11. Bush T.L. et al, Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow up Study. *Circulation* 75: 1102, 1987.